UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 108

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de l'Anémie Hemolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 20 Mai 1953

par

Jacques-Jacob DANAN

né à FEZ (Maroc), le 26 Août 1925

Examinateurs de la Thèse	MM. FONTAN, professeur.....	*Président*
	DE GRAILLY, professeur .	*Juges*
	VERGER, agrégé	
	FAURE, maître de conférence agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1953

DANAN
(Jacques-Jacob)

Contribution à l'Etude de l'Anémie Hémolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant. — Castera, 1953. — In-8°, 80 p.

(Thèse Méd. Bordeaux, 1952-1953. N° 108.)

DANAN
(Jacques-Jacob)

Contribution à l'Etude de l'Anémie Hémolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant. — Castera, 1953. — In-8°, 80 p.

(Thèse Méd. Bordeaux, *1952-1953. N° 108.)*

DANAN
(Jacques-Jacob)

Contribution à l'Etude de l'Anémie Hémolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant. — Castera, 1953. — In-8°, 80 p.

(Thèse Méd. Bordeaux, *1952-1953. N° 108.)*

DANAN
(Jacques-Jacob)

Contribution à l'Etude de l'Anémie Hémolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant. — Castera, 1953. — In-8°, 80 p.

(Thèse Méd. Bordeaux, *1952-1953. N° 108.)*

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 N° 108

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

de l'Anémie Hemolytique acquise, d'évolution chronique avec auto-anticorps, chez l'enfant

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 20 Mai 1953

par

Jacques-Jacob DANAN

né à FEZ (Maroc), le 26 Août 1925

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur..... *Président*
DE GRAILLY, professeur . } *Juges*
VERGER, agrégé .... } *Juges*
FAURE, maître de conférence agrégé } *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE CASTERA

98, Rue Fondaudège

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	*Zoologie et parasitologie*	SIGALAS.
id.	BROUSTET.	*Pathologie gén. et expérimentale*	SARIC.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	*Clinique ophtalmologique*	BEAUVIEUX.
id.	MASSÉ.	*Clinique chirurg. inf. et orthop.*	POUYANNE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.	*Clinique des maladies infectieuses*	AUBERTIN.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	*Chimie biologique et médicale*	TAYEAU.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	*Physique méd. et pharmaceutique*	PIFFAULT.
Anatomie	DUFOUR.	*Méd. col. et clin. mal. exotiques*	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	*Clin. malad. cutanées et syphilit.*	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	*Clin. des mal. des voies urinaires.*	DARGET.
Médecine légale et méd. du travail	DERVILLÉE.	*Clin. mal. nerveuses et mentales*	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	*Clin. d'oto-rhino-laryngologie*	PORTMANN.
Chimie	MESNARD.	*Toxicologie et hygiène appliquée*	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	*Clinique odonto-stomatologique*	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	*Botanique et cryptogamie*	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	*Thérapeutique*	N...
Clin. médic. des malad. des enfants.	FONTAN.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). BLANQUET (Physique Pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	*Pharmacie* (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	*Pharmacie* (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER	*Pharmacie* (3e Section)	CAZAUX.
Anatomie pathologique	LÉGER.	*Biochimie médicale*	NEUZIL.
Anatomie	RIGAUD.	*Pathologie expérimentale*	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	DUBARRY.	*Obstétrique*	CHASTRUSSE.
id.	TRAISSAC.	*id.*	FAUGÈRE.
id.	BERGOUIGNAN.	*Ophtalmologie*	BESSIÈRE.
id.	LENG-LÉVY.	*Oto-rhino-laryngologie*	DESPONS.
id.	LAVIGNOLLE.	*Dermatologie et syphiligraphie*	LE COULANT.
id.	MORETTI.	*Pédiatrie et puériculture*	VERGER.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	*Médecine légale et méd. du travail.*	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	*Electro-radiologie*	LACHAPÈLE.
id.	VILLAR.	*Odonto-stomatologie*	BENOIT.
id.	TINGAUD.	*Urologie*	LANGE.
id.	DEPAULIS.		

AGRÉGÉ LIBRE

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.	*Pharmacie galénique*	N...
Accouchements	CHASTRUSSE.	*Organographie et physiol. végétale*	TEMPÈRE.
Puériculture	VERGER.	*Chimie biologique analytique*	MARQUEVIELLE
id.	PERY.	*Chimie analytique*	BABIN.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	*Pathologie chirurgicale*	LAUMONIER.
id.	COUSTOU.	*id.*	VILLAR.
Anatomie	N...	*Zoologie pharmaceutique*	BAILENGER.
Cryptogamie	LAUBIE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

Je n'oublierai jamais ce que vous avez fait pour moi, ce que je vous dois. Je vous offre ce modeste travail comme un faible témoignage d'infinie tendresse.

A MES FRERES, A MES SŒURS

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT D'AGEN

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS
DE L'HOPITAL DE SAINT-JACQUES D'AGEN

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR PIERRETTE MARTIN

Médecin pediatre de l'Hôpital Saint-Jacques d'Agen.

Qui nous a guidé dans notre travail avec la plus grande bienveillance.

Nous la prions de trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

A TOUS MES MAITRES

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE

Maître de Conférences agrégé.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VERGER

Médecin des Hôpitaux,

Officier d'Académie.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse; nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique et de Microscopie clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Membre Correspondant de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris,
Médecin de la Fondation Bergonié
(Centre anti-cancéreux)
Officier de l'Instruction Publique,
Croix des Services Militaires Volontaires.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction Publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, ce témoignage de respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

Après l'ictère congénital, familial, débutant dans l'enfance, de Minkowski-Chauffard, Vidal-Abrami, Brule décrivent en 1907 un nouveau type d'ictère (ou d'anémie) hémolytique acquis idopathique chronique, survenant le plus souvent chez des adultes jusque-là indemnes.

Chauffard et Troisier le qualifient d'ictère « hémolysinique » pour affirmer l'existence d'anticorps à l'origine de cette hémolyse, en opposition avec l'anomalie constitutionnelle de l'hématie qui serait le fait de l'ictère congénital.

Dameshek *et* Schwartz après les travaux sur le facteur Rhesus affirment eux aussi l'opposition entre deux types d'anémie chronique :

1° Anémie hémolytique par *génodistrophie;*

2° Anémie hémolytique *acquise.*

Il ne nous a pas semblé dépourvu d'intérêt de rapporter un cas d'ictère hémolytique acquis, type Hayem-Vidal, *chez l'enfant,* de le présenter en face d'une série d'ictères congénitaux et de souligner ainsi :

1° *Sa rareté,* (nous n'avons retrouvé dans la littérature que deux cas d'anémie hémolytique acquise dûe à une auto-immunisation par des anticorps chez l'enfant, dont un seul publié et que nous rapportons en plus du nôtre), en regard des innombrables observations d'ictères congénitaux publiés.

2° Cette rareté est-elle réelle ? Est-elle en partie dûe à la rareté des recherches immunologiques avant ces der-

nières années, qui seules et *encore,* permettent de distinguer sûrement ces deux types, en particulier chez l'enfant.

3° La difficulté du diagnostic et la nécessité de pratiquer dans tous les cas un *examen hématologique complet.*

4° De rappeler l'étiologie, le pronostic et les indications thérapeutiques respectives dans ces deux types d'ictère.

OBSERVATIONS

Nous présentons d'abord notre cas personnel d'anémie hémolytique, chronique, idiopathique, avec auto-anticorps chez l'enfant.

OBSERVATION I

Mou... Bernard, né le 25 avril 1948.

Entré à l'Hôpital Saint-Jacques d'Agen le 20 janvier 1952 pour anémie hémolytique. Cet enfant, né à terme, de parents bien portants s'est développé normalement jusqu'en décembre 1951.

A ce moment, il fait une rougeole. Sa convalescence est marquée par une pâleur qui s'accentue, amenant le médecin à faire faire une formule sanguine. Celle-ci, pratiquée le 22 décembre, révèle, en effet, une anémie importante avec :

Hématies: 1.800.000.
Taux d'hémoglobine : 55 %.
Leucocytes : 22.300.

La formule donne : Polynucléaires : 42 %. Lymphocytes : 30 %. Monocytes : 5 %. On note de nombreuses hématies nucléées 23 %, une anisocytose et poïkilocytose.

Malgré un traitement aux extraits hypatiques l'amélioration est minime avec 2.364.000 hématies, le 5 janvier 1952.

Le 18 janvier, on ne retrouve que 2.100.000 hématies et 60 % d'hémoglobine. L'enfant est très asthénique, mange mal, et le médecin conseille l'hospitalisation pour transfusions éventuelles.

Examen à l'entrée

L'enfant est de taille et de poids normaux pour son âge, mais la pâleur associée au subictère des téguments sont vraiement remarquables.

Sa rate est hypertrophiée et déborde le rebord costal d'un travers de doigts. Le foie est normal. Les selles son normalment colorées et les urines foncées. L'enfant est fébrile, sa température oscillant autour de 39°. A l'auscultation pulmonaire, on trouve des râles de bronchite. L'anémie s'accentue avec 1.800.000 hématies et on trouve 10 % de normoblastes à la formule sanguine. La résistance globulaire semble normale à ce moment, l'hémolyse débutant

à 4,6. Un médullogramme (Dr Léger, Bordeaux) montre une forte réaction érythroblastique médullaire avec 47 % d'érythroblastes

Hyperbilirubinémie. Les jours suivant l'hospitalisation, l'anémie semble s'atténuer, le nombre des hématies se maintenant jusque fin février autour de 2.400.000. Mais, le 1er mars, une nouvelle poussée fébrile sans étiologie décelable est accompagnée d'accentuation de l'asthénie, de la pâleur et de l'ictère. La rate augmente de volume et dépasse les fausses côtes de trois travers de doigts; le foie également déborde de deux travers de doigts. La formule accuse une légère chute globulaire avec 2.000.000 d'hématies et 37 érythroblastes pour 100 leucocytes. On décide alors de recourir aux transfusions.

Le 10 mars, une première transfusion de 200 cc. de sang isogroupe Rh-, amène une reglobulisation : 2.650.000 hématies. Une deuxième et troisième transfusion faites le 18 et le 25 mars de 200 cc. également, amènent le nombre d'hématies à 3.140.000 avec un taux d'hémoglobine de 70 %. Mais cette action des transfusions est fugace et, à partir du 20 avril, la pâleur et le subictère s'accentuent de nouveau. L'enfant est alors confié au Professeur Verger, à Bordeaux.

Les examens de sang, faits le 28 avril, donnent :

2.480.000 hématies avec un taux d'hémoglobine à 57 %.
4 érythroblastes pour 100 éléments nuclées.
7 à 8 % de réticulocytes.
Anisocytose Poïkilocytose.
Mensuration des hématies :
Plus petit diamètre moyen : 6 λ 8
Diamètre moyen : 7 λ 9
Plus grand diamètre moyen : 8 λ 2
Résistance globulaire très diminuée :
Début d'hémolyses : 7,6.
Hémolyse totale à 3,6.

Le père et la mère de l'enfant ont un nombre normal d'hématies; celles-ci ont un aspect normal.

Aucun antécédent familial ne permet d'affirmer l'origine congénitale de la maladie. Mais, malgré cela, le diagnostic d'anémie hémolytique congénitale semblant le plus probable, et devant la gravité et la persistance de l'anémie, l'échec des transfusions fait envisager la splénectomie.

Cependant, le 2 mai, une quatrième transfusion de 250 cc. amène le nombre des hématies à 2.720.000. En juin, une nouvelle crise de déglobulisation avec 1.700.000 hématies et 45 % d'hémoglobine décide les parents à accepter l'intervention. Le 16 juillet l'anémie est à 2.080.000 hématies. L'enfant est splénectomisé le 18 juillet par le Docteur Dubourg. Les suites opératoires sont simples.

L'examen anatomo-pathologique de la rate (Docteur Léger à Bordeaux) conclue « rate très congestive; hyperplasie des corpuscules de Malpighi; Atrésie des cordons de Billroth. Pas de lésions vasculaires nettes ».

Les résultats de la splénectomie semblent satisfaisants. L'enfant est coloré, vivant. Le 29 juillet, soit 10 jours après l'intervention, les hématies sont à 4.010.000; le taux d'hémoglobine à 70 %. On ne retrouve plus que 1,5 % de réticulocytes. L'enfant rentre chez lui, semblant parfaitement guéri, gardant cependant, comme c'est la règle, une fragilité globulaire augmentée. (Début d'hémolyse à 6,8; hémolyse totale à 4.)

Cette apparente guérison ne se maintient malheureusement pas. Nouvelle alerte le 26 août, soit un mois après l'intervention, avec poussée fébrile à 39°, 40° et déglobulisation :

2.160.000 hématies. Taux d'hémoglobine à 42 %.
67 normoblastes pour 100 éléments nuclées.

On ne trouve aucune cause infectieuse à cette fièvre. Par contre un test de Coombs direct est fortement positif (++++) le 1er septembre. Cinq transfusions pratiquées jusqu'au 11 septembre restent sans effet notable sur l'anémie. La fièvre reste élevée.

A ce moment est entrepris un traitement à l'A.C.T.H. à 20, 40 puis 50 mmgr. par jour pendant 13 jours. La température retombe à la normale. Les taux des hématies remonte rapidement pour atteindre 3.800.000 le 18 septembre. Le test de Coombs reste positif (++++). La recherche des hémolysines est négative.

Le traitement est cessé le 24 septembre. Le 29 septembre, on trouve 3.780.000 hématies. Pas de formes anormales. Le test de Coombs est positif mais seulement à (++). L'autoagglutination est positive à 37°.L'autohémolyse est positive à 37°. Cependant l'autoagglutination et le test de Coombs sont moins intenses que lors des examens antérieurs.

Le 8 octobre le bon état de l'enfant se maintient, mais il persiste une petite température attribué à un abcès dentaire. La dent est enlevée et les jours suivant reparaissent les signes de déglobulisation. Le 23 octobre les hématies sont tombées à 2.800.000 avec 50 normoblates pour 100 éléments nuclées. Leur chiffre se maintient aux environs de 2.600.000 jusqu'à fin novembre. Aucun examen n'est fait en décembre, mais les parents accusent une recoloration des téguments de l'enfant.

En janvier, à l'occasion d'une « grippe » la pâleur et le subictère reparaissent. Le 17 janvier les hématies sont à 2.600.000. Pour 100 leucocytes on trouve 76 normoblastes. Cet état persiste avec une température à 38° jusqu'en février. Un nouvel examen complet du

sang pratiqué à ce moment à Bordeaux (Docteur Moulinié montre :
Hématies : 2.500.000.
Réaction de Coombs toujours positive.
Présence d'agglutines.

Les jours suivant avec une température à 39° une nouvelle déglobulisation amène le nombre des hématies à 1.700.000 le 2 mars.

Une nouvelle cure d'A.C.T.H. est entreprise le 9 mars. Les examens pratiqués à ce moment donnent :
Hématies : 1.900.000. Hémoglobine : 57 %
Leucocytes : 28.800. Réticulocytose.
54 normoblastes pour 100 leucocytes.
Anisocytose. Poïkilocytose
Mensuration des hématies :
Plus petit diamètre moyen : 5 λ 9
Diamètre moyen : 7 λ
Plus grand diamètre moyen : 11 λ 8
Résistance globulaire :
Début d'hémolyse : 8
Hémolyse total : 4,5
Hyperbilirubinémie.
Présence d'anticorps libres dans le plasma, actifs à chaud et non spécifiques;
Présence d'anticorps fixés sur les hématies (test de Coombs positif).

Les examens pratiqués sur le sang des parents sont normaux, si ce n'est une légère diminution de la résistance globulaire chez le père que nous avons trouvée à un seul examen. L'enfant est jaune pâle, asthénique, anoréxique. On commence l'A.C.T.H. le 10 mars et on injecte, en quatre fois, 50 mmgr. par jour d'A.C.T.H. pendant 8 jours, puis 40 mmgr. pendant 8 jours. L'effet est spectaculaire et dès les premiers jours du traitement l'état de l'enfant se transforme. Au troisième jour de la cure les hématies sont à 2.900.000; au septième jour elles sont à 3.500.000. A la fin de la cure, l'enfant qui pesait 15 kg. pèse 17 kg 800. Son teint s'est transformé, il est devenu rose et n'a aucune trace de subictère. Son foie est devenu normal et l'enfant a un appétit dévorant. Des examens trois jours après la fin du traitement donnent :
Hématies : 4.000.000. Hémoglobine: 97 %
Leucocytes : 11.600. Anisocytose de : 5 λ 9 à 8 λ 5
Le diamètre moyen des hématies est de : 7 λ . Poïkilocytose.
Résistance globulaire : H 1 : 4,1; H 2 : 3,6.
Test de Coombs positif.
L'enfant rentre chez lui le 30 mars.

Le 14 avril une nouvelle formule confirme l'arrêt du processus hémolytique avec :

Hématies : 5.028.000. Hémoglobine : 85 %.

Leucocytes : 7.900

Hématies normalement constituées.

Nous voyons que la seconde cure d'A.C.T.H. a été tout aussi spectaculaire que la première et même davantage. Quoique le test de Coombs soit encore positif, l'amélioration clinique et hématologique est manifeste. Nous ne pouvons dire si ces résultats se maintiendront et si l'action de cette hormone est durable.

Il nous a semblé intéressant de donner un résumé de la seule autre observation d'ictère hémolytique acquis chronique idiopathique, chez l'enfant, publiée en 1946, par Denys et Van Den Broucke (Arch. Franc. de Ped. 1947). Elle est tout à fait parallèle à la nôtre.

Observation II

D... Guy, né le 3 mai 1946, à terme, de parents bien portants, pesant à la naissance 3 kg. 200 et nourri correctement.

Début de l'affection à 7 mois et demi avec fièvre, abattement, anorexie, pâleur. Une analyse de sang, pratiquée le huitième jour, montra une anémie importante à 1.340.000, le taux d'hémoglobine à 33 % et forte érythroblastose sanguine comptant de 10 à 50, 70, 100 et même 200 érythroblastes pour 100 globules blancs. Réticulocytose : 7 à 40 %. Anisocytose. Médullogramme : forte hyperplasie des éléments de la série rouge. Série blanche : normale. Fragilité globulaire : H 1 : 6,4.

L'évolution se fait par poussées, les crises de déglobulisation se succédant, précédées ou non d'un « rhume » ou d'une bronchite. avec poussée fébrile, anorexie, pâleur et subictère. Les urines deviennent foncées avec urobilinurie.

Une grosse rate fut retrouvée dès le début de l'affection.

Ses crises nécessitaient chaque fois une transfusion. Il fut pratiqué 9 transfusions et 2 mois, avec un total de 1 litre de sang, associées à du fer, des extraits hépatiques et du jus de fruits.

Le taux des globules rouges se maintenant entre 2.000.000 et 2.700.000, une splénectomie fut pratiquée, dont l'action ne dépassa pas 1 mois.

Les transfusions furent alors reprises (14 transfusions avec une dose totale de 2 litres 540) n'ayant au début qu'une action passa-

gère; cependant, après les dernières, l'amélioration se maintint, les globules rouges montant progressivement à 2.850.000.

Le diagnostic de maladie hémolytique acquise s'était confirmé avant la splénectomie, la réaction de Coombs directe ayant été deux fois fortement positive.

Après l'opération, pendant la brève période d'amélioration, cette réaction fut négative, puis retrouvée fortement positive à la réapparition des crises de déglobulisation. Pratiquée 7 semaines après la dernière transfusion, alors que l'affection évolue vers la guérison, ou, tout au moins présente une rémission de longue durée, elle n'était plus que faiblement positive.

Les auteurs font alors remarquer que la rémission du processus hémolytique va de pair avec l'atténuation ou la négativation de la réaction de Coombs, et qu'il semble que l'intensité de cette dernière soit un élément important de pronostic.

Afin de faire une étude comparative des deux formes chroniques d'ictère congénital et acquis, nous nous permettrons de rappeler quelques observations d'ictères hémolytiques congénitaux (recueillies dans différents services hospitaliers et cliniques de Bordeaux).

Observations III

(Service du Professeur Cruchet, puis du Professeur Aubertin)

H... Roger, né en 1931.

Entre dans le service du Professeur Cruchet, le 8 février 1939, pour ictère.

L'enfant semble normal à la naissance. A l'âge de 4 ans (1935), seulement, il commence à inquiéter ses parents, présentant à partir de ce moment des crises douloureuses abdominales, mangeant mal; il reste petit et menu pour son âge.

En 1937 apparaît l'ictère. L'enfant se porte à peu près bien malgré la teinte jaune de ses téguments et des muqueuses, mais de temps en temps, reviennent les crises douloureuses abdominales droites, accompagnées de vomissements, d'asthénie, d'accentuation de l'ictère. Les urines sont foncées et les selles décolorées pendant ces crises.

L'enfant entre à l'hôpital à l'occasion de l'une de ces crises. On constate alors :

Un teint ictérique;
Des téguments très pâles;

et à l'examen abdominal :

un gros foie;
Une rate percutable et palpable.

Des examens complémentaires pratiqués ont montré :

1° Formule sanguine :
Taux d'hémoglobine : 75 %;
Hématies : 3.500.000;
Pas de formes anormales.

2° Temps de saignement et de coagulation : normaux.

3° Résistance globulaire diminuée :
Début d'hémolyse : 6,4;
Hémolyse total : 4,6.

4° Recherche de l'autoagglutination des hématies : négative.

5° Bilirubinémie indirecte : positive.

6° Urines : présence d'urobiline, sels et pigments biliaires.

L'ictère s'étant atténué rapidement, l'enfant quitte l'hôpital. Mais à l'occasion d'un séjour ultérieur, on apprend qu'il continue à présenter des crises de déglobulisation entre lesquelles persistent subictère et asthénie.

Le 26 novembre 1942, à l'occasion d'un épisode rhino-pharingé, l'enfant présente un tableau d'anémie aiguë qui justifie son hospitalisation. On remarque alors une pâleur cireuse des téguments, une décoloration des muqueuses associées à un subictère, un pouls petit et rapide, une adynamie profonde, un gros foie, une grosse rate douloureuse.

1° Formule sanguine :
Taux d'hémoglobine : 40 %.
Hématies : 1.480.000. Leucocytes : 11.800.
Plaquettes sanguines : 125.000.
Polynucléaires : 88 %. Lymphocytes : 6 %.
Monocytes : 4 %. Myélocytes : 1 %.
Hématies nuclées : 1 %.

2° Résistance globulaire diminuée :
Début d'hémolyse : 7.
Hémolyse totale : 4,5.

On fait une première transfusion de 100 cc. de sang.

Le 27 novembre 1942, les hématies tombent à 830.000. Dans les urines, on note la présence de sang, mais pas de pigments, ni sels, ni urobiline. On fait alors une deuxième transfusion de 100 cc. de sang et on injecte 2 ampoules d'hepatrol par jour.

Le 28 novembre, les hématies sont à 1.180.000, l'hemoglobine à 50 %, les leucocytes à 36.200. La formule leucocytaire reste inchangée. On fait une troisième transfusion de 100 cc. de sang.

Le 30 novembre, les hématies sont à 1.960.000. Les urines deviennent claires et normales.

Le 3 décembre, le taux d'hémoglobine est à 65 %, les hématies à 1.770.000, les leucocytes à 25.600.

La formule leucocytaire donne : Polynucléaires neutrophiles : 58 %, Lymphocytes : 12 %, Mononucléaires : 12 %, Hématies nuclées : 18 %.

A partir du 21 décembre, nouvel épisode fébril inexpliqué, sans augmentation de volume de la rate, ni aggravation de l'anémie. Le taux des hématies se maintient jusqu'au 19 janvier 1943, entre 2.780.000 et 3.340.000.

A partir du 20 janvier la température reste normale. Le 28 janvier, l'enfant est toujours apyrétique et en bien meilleur état. La dernière numération faite le 28 janvier donne :

Hématies : 3.420.000. Leucocytes : 13.800.
Taux d'hémoglobine : 80 %.

La mère ayant refusé toute intervention, alors que la splénectomie avait été envisagée, l'enfant quitte l'hôpital le 30 janvier 1943.

Notons que dans les antécédents héréditaires de l'enfant, le père et l'oncle présentaient un ictère hémolytique congénital, et l'observation suivante montre la même affection chez le jeune frère.

Le malade est revu le 12 janvier 1953. Il a un excellent état général, il travaille normalement et ne se plaint d'aucun appareil, mais de temps en temps il sent sa rate.

A l'examen : teint presque normal, cependant persistance d'un léger subictère des conjonctives; rate palpable à environ trois travers de doigts des fausses côtes; foie normal; point de Murphy douloureux à la palpation profonde. Test de Coombs direct : négatif. Absence d'agglutinines froides.

Observation IV

(Service du Professeur Aubertin)

H... Lucien, né en 1936.

Entre dans le service du Professeur Aubertin le 4 décembre 1942. Après une bronchite l'enfant est resté asthénique, très pâle. L'examen confirme cette pâleur en même temps qu'il révèle un subictère, et une grosse rate débordant de 3 ou 4 cm. les fausses côtes.

Les urines sont claires; les selles normalement colorées. L'examen du sang montre :

1° Hématies : 1.970.000. Leucocytes : 21.400.
Taux d'hémoglobine : 50 %.
Polynucléaires : 60 %. Lymphocytes : 34 %.
Monocytes : 4 %. Hématies nuclées : 2 %.

2° Résistance globulaire : H 1 : 6,5. H 2 : 3.

3° Urines : claires, rares hématies, ni sels, ni pigments biliaires, présence d'urobiline.

L'enfant est mis au repos, au lit. On lui donne de l'hepatrol et du protoxalate de fer.

Le 9 décembre 1942 : Taux d'hémoglobine : 70 %. G. R. 2.550.000

Le 17 décembre 1942 : Taux d'hémoglobine : 70 %. G. R. 3.620.000

Le 5 janvier 1943 : Taux d'hémoglobine : 80 %. G. R. 4.160.000

Le 28 janvier 1943 : Taux d'hémoglobine : 85 %. G. R. 3.660.000

Devant l'insistance de la mère, l'enfant quitte l'hôpital, non splénectomisé, alors que l'intervention était envisagée pour lui et pour son frère aîné Roger.

Le malade est revu le 12 janvier 1953. C'est un jeune homme au teint plutôt pâle qu'ictérique .Très adipeux, il donne l'impression d'un syndrome adiposo-génital; en effet, il a une voix légèrement efféminée, le thorax infiltré et adipeux. Il présente également une ectopie testiculaire gauche et une atrophie très prononcée de tout l'appareil génital, et surtout de la verge et du testicule gauche; pas de pilosité dans les régions pubienne et axillaire. Il ne peut supporter un travail physique important, et se plaint souvent de fatigue générale.

A l'examen, on est frappé surtout par son adiposité; la rate très volumineuse occupe tout l'hypocondre gauche, et elle est palpable jusqu'au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure. Légère hépatomégalie. Il semble exister également un léger retard psychique. Le test de Coombs direct est négatif; il n'y a aucune présence d'agglutinines froides.

Dans ces observations III et IV, nous sommes donc en présence d'un ictère hémolytique congénital type Minkowski-Chauffard, chez deux frères. Les manifestations pathologiques ont commencé chez l'aîné à 4 ans, et chez le plus jeune à 6 ans. Dans leurs antécédents on retrouve leur père qui était atteint de la même maladie ainsi que leur oncle. Leur test de Coombs est négatif. Il n'y a pas d'agglutinines dans leur sérum. Ils ont été traités, par l'hepatrol et le protoxalate de fer; seul l'aîné a eu des transfusions. Ayant refusé la splénectomie, ils sont vivants et mènent une vie presque normale; cependant le plus jeune présente quelques déficiences glandulaires et psychique.

Observation V

(Service du Professeur Duperie)

L... Yvonne, 23 ans.

Malade adressée au Professeur Duperie le 6 octobre 1944 par son médecin, avec les renseignements suivants : « Ictère prolongé à l'âge de 3 ans. A toujours eu depuis un teint subictérique. Lors d'un épisode fébril, en octobre 1943, constatation d'une grosse rate qui augmente de volume et devient douloureuse. Au bout d'une

dizaine de jours elle diminue légèrement, et la température tombe. Mais depuis la malade reste très fatiguée et, actuellement, à la suite d'une angine blanche, la température s'élève à 40°, et de nouveau la rate grossit et devient douloureuse. »

Examen du 7 octobre 1944 :

Etat général assez bon. Teint subictérique avec sclérotiques jaunes. Douleurs abdominales surtout au niveau de l'hypocondre gauche.

L'abdomen est légèrement ballonné, le foie ne déborde pas les fausses côtes. La rate par contre est volumineuse, débordant de 10 à 12 cm.; elle est dure, régulière, lisse, mobile, légèrement douloureuse au palper. Les urines sont troubles, de coloration rougeâtre. Aucune particularité notable à l'examen des autres appareils.

Le 7 octobre 1944, l'hémogramme donne :

Hématies : 3.300.000. Hémoglobine : 60 %. Leucocytes : 14.400. Poly-neutrophiles : 86 %. Poly-éosinophiles : 3 %. Lymphocytes : 8 %. Monocytes : 3 %.

Le 20 octobre 1944 : Anisocytose. Microcytémie. Hématies granuleuses : 30 par champ. Résistance globulaire : H 1 : 8. H 2 : 6. Recherche des autolysines-isolysines : négative. Urines : forte urobilinurie.

Le diagnostic d'ictère hémolytique probablement congénital est porté, l'opportunité d'une splénectomie envisagée. Celle-ci est pratiquée par le Docteur Dufour, le 6 novembre 1944.

Une grosse rate de 750 gr. est enlevée sans incident. Une rate surnuméraire de la grosseur d'une noix, découverte à l'opération est laissée en place. On note, en outre, à la palpation de la vésicule biliaire la présence de petits calculs.

La rate est lisse, régulière, couleur lie de vin. Pas de périsplénite. A l'examen, il n'y a pas d'épaississement de la capsule, ni des travées fibreuses. La tranche de section saigne abondamment. La pulpe rouge paraît hypertrophiée. La pulpe blanche est très peu visible. Pas de trace d'infractus. Il s'agit d'une rate gorgée de sang.

Les suites opératoires sont excellentes. Une numération faite le 1er décembre 1944 indique :

Hématies : 4.180.000. Hémoglobine : 80 %.

Leucocytes : 8.000.

Revue le 23 juin 1947 :

La malade se plaint de troubles des règles. Elle a été opérée entre temps d'appendicite en mai 1945, sans incident. Agée de 26 ans, « elle est en excellent état, le teint frais et animé. Depuis son opération, elle n'a pas eu de trace d'ictère ».

A l'examen : la rate surnuméraire laissée en place ne s'est pas hypertrophiée. Elle n'est pas perceptible cliniquement. Le foie est

normal, mais douleur à la palpation profonde au niveau du point de Murphy.

Sang : Hématies : 5.460.000. Leucocytes : 4.200.

Hématies granuleuses : 1 par champ.

Résistance globulaire : H 1 : 6. H 2 : 4,5.

Bilirubinémie : réaction qualitative faiblement positive retardée; réaction quantitative : bilirubinémie indirecte : 1,66 unité V.d.B.

Revue le 17 janvier 1953 :

Etat général parfait. Elle a repris son travail à la campagne, sans fatigue, depuis l'intervention. Il faut noter que cette malade splénectomisée en 1945 a eu une appendicectomie en 1946, et a accouché de deux jumeaux en 1950 après césarienne. Ses deux enfants ont très bien poussé et sont actuellement en bonne santé. Leur rate n'est ni percutable, ni palpable.

A l'examen : la malade présente des joues roses, et n'a aucune trace de pâleur, ni des téguments, ni des muqueuses. Il persiste cependant un très léger subictère des conjonctives. L'inspection abdominale révèle simplement trois cicatrices. A la palpation l'hypocondre gauche semble vacant. Légère hépatomégalie. Tous les autres appareils son normaux.

Le test de Coombs est négatif. Absence d'agglutinines dans son sérum.

Nous sommes donc en présence d'un ictère hémolytique congénital dont les symptômes ont débuté vers l'âge de 3 ans. Le succès de la splénectomie est complet malgré l'existence d'une rate surnuméraire. Les crises de déglobulisation n'ont jamais nécessité de transfusion. Nous n'avons pu relever dans ses antécédents héréditaires de maladies hémolytiques (quoiqu'elle signale que sa mère est morte à la suite d'une jaunisse).

Observation VI

(Clinique du Docteur Dubourg)

B... Jacques, 16 ans.

C'est une observation bien incomplète que nous rapportons. Nous donnons simplement quelques explications et les résultats heureux de la splénectomie.

Jeune malade qui présente un subictère depuis son jeune âge. Se développe mal et se plaint toujours de fatigue. Son médecin se méfiant d'un ictère hémolytique congénital (antécédents familiaux), l'envoie en clinique pour examen complémentaire, car des radiographies et des examens du sang n'avaint pas mis en évidence, ni de grosse rate, ni d'altération au point de vue humoral.

Dès son entrée en clinique, on a trouvé une anémie importante avec une augmentation des leucocytes, une réticuloctose et une résistance globulaire diminuée.

A l'examen : on ne trouve pas de grosse rate, mais il existe une matité splénique indiscutable. Par ailleurs rien à signaler.

La sœur du jeune malade a été splénectomisée il y a 4 ans pour ictère hémolytique congénital. Les examens de sang faits avant la splénectomie du jeune malade donnent :

Hématies : 3.580.000. Hémoglobine : 64 %.
Leucocytes : 4.200. Poly-neutrophiles : 51 %.
Poly-basophiles : 1 %. Poly-œsinophiles : 1 %.
Lymphocytes : 39 %. Mononucléaires : 7 %.
Hématies nuclées : 1 %.
Hématies réticulo-filamenteuses : 10 %.
Anisocytose avec microcytose.

La splénectomie est pratiquée le 1er mai 1952 : les suites opératoires sont simples.

L'examen anatomo-pathologique de la rate (Docteur Léger, Bordeaux), révèle une rate présentant une congestion pulpaire importante sans sclérose notable, pouvant correspondre à l'image observée dans les rates d'ictères hémolytiques.

Le malade quitte la clinique parfaitement rétabli et son état va en s'améliorant.

Nous n'avons pu retrouver ce jeune malade qui est parti à l'étranger. Nous donnons simplement les renseignements fournis par son médecin traitant. Le malade, ainsi que sa sœur splénectomisée il y a 4 ans par le Professeur Lefevre pour la même affection vont bien. Leur subictère a complètement disparu et il n'y a plus d'anémie. Leur aspect est devenu tout à fait normal et ils mènent une vie aussi active que les jeunes gens de leur âge.

Notons également que la mère de ces deux enfants est morte il y a deux ans de la même affection.

Nous voyons donc ici deux frères atteints de maladie hémolytique familiale, et le succès de la splénectomie est complet.

Observation VII

Publiée par MM. P. Verger, Bentegeat et Mme P. Verger.

(Nous ne rapportons qu'un résumé de l'observation)

D... Josette, âgée de 7 ans.

Entre dans le service du Professeur Cruchet le 26 mars 1942 pour anémie fébrile splénomégalique.

Brusquement, huit jours auparavant, la température s'est élevée à 40° et oscille entre 38° et 39°. L'asthénie est intense, les tégu-

ments décolorés(pâleur jaune) sans subictère des conjonctives. La rate est énorme, dépassant les fausses côtes de 8 cm. Le foie et douloureux et déborde de trois travers de doigts. Micropolyadénopathie axillaire et inguinale. Il n'y a aucun signe bucco-pharyngé ni tendance aux hémorragies.

La numération donne : G. R. : 680.000.
G. B. : 15.300. Normoblastes : 16 %.
Myélocytes : 7 %. Réticulocytose marquée.

Une transfusion est pratiquée d'urgence, elle sera répétée plusieurs fois par la suite. On y adjoindra hépatothérapie et fer.

Sous l'influence des transfusions, les hématies remontent à 3.080.000 le 27 mai 1942. La température tombe, l'état général s'améliore, mais la splénomégalie persiste. Le myelogramme montre une réaction érythroblastique énorme.

Après avoir éliminé le diagnostic de leucémie aiguë, celui d'une maladie aiguë hémolytique de LŒDERER fut alors soulevée. Mais un fait nouveau se produisit. Quatre jours après l'entrée de l'enfant à l'hôpital, sa mère présente une asthénie accompagnée de dyspnée et d'anoréxie. A l'examen de la mère, on fut frappé par sa pâleur terreuse, et par un léger subictère. La rate déborde les fausses côtes de trois travers de doigts.

Numération de la mère : hématies : 1.728.000. La ponction sternale montre une forte réaction érthroblastique. La résistance globulaire pratiquée pour les deux malades donne :

Fille : H 1 : 6,2 H 2 : 3,2.
Mère : H 1 : 5 H 2 : 3,2.
Bilirubinémie indirecte : Fille : 5 mgr. Mère : 15 mgr.

La maladie de la mère ouvrit donc la voie au diagnostic de maladie hémolytique familiale. On n'a pu retrouver aucun antécédent héréditaire ou personnel d'hémolyse. La splénectomie fut projetée un moment pour la fillette, mais les circonstances ne le permettant pas on continua le traitement antianémique.

Ces deux malades suivies depuis cette date, voici quelques résultats :

Le 28 août 1942 :

	Fille	Mère
Hématies	3.540.000	3.120.000
Le 13 juillet 1948 :		
Hématies	3.200.000	3.560.000
Hémoglobine	80 %	85 %
Hémolyse	H 1 : 6,6	H 1 : 5
	H 2 : 4,6	H 2 : 3,8

Le 29 juillet 1950 :

Hématies	3.880.000	4.260.000
T. H.	80 %	35 %

Le 29 novembre 1952 :

Hémolyse	H 1 : 7,6	H 1 : 6,2
	H 2 : 5	H 2 : 4

Persistance donc de la fragilité globulaire.

Un test de Coombs direct est négatif chez la mère et la fille. La recherche des auto-agglutinines et des auto-hémolysines sont également négatives chez la mère et la fille. Actuellement, aucune des deux ne fait de poussée de déglobulisation importante.

Les circonstances de la découverte de la maladie hémolytique familiale chez la fille sont assez curieuses. C'est donc à l'occasion d'une crise de déglobulisation chez la mère et en même temps chez la fille que le diagnostic fut fait. Le succès de la thérapeutique par les transfusions (chez la fille seulement), puis par l'hépatothérapie et fer est à retenir, d'autant plus que les résultats se maintiennent depuis dix ans.

Observation VIII

(Service du Professeur Duperie)

Mlle Mes... 22 ans.

Malade adressée au Professeur Duperie en décembre 1951, par le Docteur Rousseau (de Bergerac) qui, lors d'un examen pour douleurs abdominales fut frappé par l'extrême pâleur et le teint jaune de cette jeune fille. De taille moyenne, très maigre, il lui manquait congénitalement deux incisives supérieures médianes. A la palpation abdominale, il remarqua une rate volumineuse et l'interrogatoire lui apprit que cette jeune fille ne s'était jamais bien portée; que de nombreux médecins avaient découvert sa rate et lui avaient conseillé les uns extraits hépatiques, les autres la splénectomie, mais aucun examen sérieux n'avait jamais été fait.

Le premier examen du sang pratiqué le 28 août 1951, montra une anémie importante.

Hématies : 1.275.000.

Hémoglobine : 35 %. Leucocytes : 4.290.

Présence de 5 hématies nuclées pour 100 leucocytes.

Résistance globulaire : H 1 : 4,4. H 2 : 3,4.

L'examen du Docteur Duperie, le 15 décembre 1951, montre : le teint citron des téguments, des conjonctives jaunes pâles, bien que la malade dit être dans une bonne période et avoir été beaucoup plus jaune.

Elle déclare avoir toujours été malade. Elle est née de petit poids et toute jaune. On ne pensait pas qu'elle dût survivre. Elle

a été difficile à élever, ayant normalement un teint terreux et fréquemment des poussées de jaunisse, accompagnées de grosse fatigue et pendant lesquelles les urines sont foncées, les selles restant colorées.

Elle aurait eu, il y a deux ans, une crise de coliques hépatiques. Dans les antécédents, on ne retrouve pas de cas analogues : le père et la mère sont bien portants.

A l'examen, à part son teint, on ne retrouve qu'une grosse rate qui dépasse le rebord costal d'une paume, sans atteindre l'ombilic.

Formule leucocytaire :

G. B. : 5.000. Poly-neutrophiles : 55 %.
Poly-œsinophiles : 7 %. Lymphocytes : 24 %.
Monocytes : 14 %. Pas d'hématies nuclées.
Hématies granuleuses : 13,3 par champ.
Globulins : nombre normal.

Revue le 23 mai 1952 :

Se plaint de lassitude. Même état apparent avec la teinte citron clair de ses téguments.

Numération : G. R. : 1.760.000.
Hémoglobine : 33 %.
G. B. : 5.000. Poly-neutrophiles : 56 %.
Poly-œsinophiles : 2 %. Lymphocytes : 38 %.
Monocytes : 2 %. Anisocytose. Poïkilocytose.
Hématies granuleuses : 26,8 par champ.
Pas de thrombopénie.
Résistance globulaire : H 1 : 4,4. H 2 : 3,6.
Bilirubine indirecte : 21,5 unités V.d.B.
Tests de Coombs direct : négatif.
Recherche des agglutinines froides : négative.
Urines : légèrement ambrées; léger excès d'urobiline.

Le diagnostic d'ictère hémolytique congénital ayant été porté, le Docteur Duperie conseille, soit la ligature de l'artère splénique, soit la splénectomie.

La ligature de l'artère splénique fut faite par le Docteur Rousseau, le 9 juin 1952.

Le 23 juin 1952, nouvel examen du sang :
Hématies : 1.625.000.
Hémoglobine : 33 %. Leucocytes : 6.600.
3 hématies nuclées pour 100 globules blancs.

Le 6 septembre 1952 :
Hématies : 2.975.000. Hémoglobine : 39 %.

Revue le 15 janvier 1953, la malade a un très bon état général. Elle a repris son travail comme ouvrière dans une papeterie, presque sans fatigue. Elle a grossi de 8 kg. depuis l'intervention (42 à

50 kg.), c'est-à-dire depuis environ six mois et a, paraît-il, grandi de quelques centimètres sans pouvoir donner de précisions (3 cm. ?)

A l'examen : teint encore légèrement subictérique sur un fond de pâleur. La rate est palpable à un travers de doigt des fausses côtes, sans être douloureuse. Légère hépatomégalie. Tous les autres appareils sont normaux.

Test de Coombs : négatif.

Absence d'agglutinines froides.

Ce cas que nous pouvons considérer comme un succès, montre que dans certains cas de maladie hémolytique, lorsque l'état du malade ne permet pas la splénectomie, la ligature de l'artère splénique peut rendre de grands services. Mentionnons également que c'est la première fois que nous remarquons l'absence congénitale de deux incisives.

DISCUSSION

Comme il ressort de la lecture de ces quelques observations, ces deux types d'anémies hémolytique :

— congénitale,

— acquise,

ont,

— un aspect clinique,

— une formule hématologique,

— une évolution

assez analogues, qui permettent une description d'ensemble, qu'il ne nous paraît pas inutile de rappeler.

LES CARACTÈRES COMMUNS

I. - MODE DE DEBUT

Le début de la maladie est insidieux et généralement difficile à préciser. Celle-ci s'installe à bas bruit et va en s'aggravant. Lorsque le premier examen est entrepris le sujet se sent malade depuis plusieurs mois et même parfois plusieurs années surtout pour l'ictère hémolytique congénital. Dans toutes nos observations, nous pouvons considérer que l'hémolyse existe depuis *l'enfance* (congé-

nital), cependant la plupart du temps la maladie n'est révélée que lors d'une accentuation des troubles, c'est-à-dire pendant une crise de déglobulisation.

Les premiers symptômes sont soient l'ictère, soit l'anémie, soit la splénomégalie, mais toujours accompagnés d'une grande fatiguabilité et souvent avec pyréxie. Mentionnons déjà que les symptômes cliniques fondamentaux sont généralement plus accentués dans l'anémie hémolytique acquise et déclenchés souvent lors d'une affection intercurrente banale.

II. - L'ASPECT DE L'ENFANT

Les symptômes fonctionnels sont ceux d'une anémie. L'extrême fatigue, la dyspnée d'effort, l'état vertigineux existent chez presque tous les enfants et sont accentués lors d'une crise de déglobulisation. La température se maintient entre 37° et 38° et ne s'élève que pendant ces crises.

La pâleur est toujours évidente et c'est le signe le plus constant. Nous la retrouvons chez tous nos malades. Souvent associée à un subictère, l'anémie donne au jeune malade sa teinte particulière. Son taux variable d'un moment à l'autre prend une importance primordiale au cours des crises de déglobulisation.

L'ictère est moins régulièrement observé que l'anémie. Parfois insignifiant il n'est visible qu'au niveau des conjonctives et change d'un jour à l'autre. C'est un ictère acholurique ne s'accompagnant d'aucun signe de rétention biliaire. Les selles sont normales. Les urines contiennent de l'urobiline et habituellement ni bilirubine ni sels biliaires. En tous cas l'intensité de l'ictère n'est nullement proportionnelle à celle de l'anémie, souvent même chez l'enfant on n'observe aucun signe de subictère alors que l'anémie est très prononcée.

L'examen physique remarquablement pauvre ne montre en général, à part une tachycardie et parfois un souffle anorganique systolique de la pointe, qu'une *splénomégalie.* C'est un signe assez constant, nous l'avons retrouvé chez tous nos malades, parfois une simple rate percutable (Obs. VI), parfois considérable (Obs. IV-V), la moyenne trouvée est une grosse rate dépassant de deux travers de doigts les fausses côtes. Elle est légèrement dure, indolore, mobile, mais peut devenir douloureuse au moment des crises et augmenter de volume (Obs. I, etc.),

Le foie peut être augmenté de volume (Obs. I) et quelque fois même un peu induré et douloureux au moment d'une poussée évolutive.

Souvent donc c'est l'aspect d'un enfant pâle et légèrement jaune avec une rate augmentée de volume qui fait envisager le diagnostic d'anémie hémolytique congénitale ou acquise et pousse aux recherches biologiques capables de le confirmer.

III. - HEMATOLOGIE

L'anémie se maintient généralement entre 2 et 3 millions. Ce chiffre peut cependant s'abaisser considérablement au moment des poussées et nous avons vu dans nos observations des ictères congénitaux, le chiffre des hématies descendre à 680.000 (Obs. VII). Cependant l'anémie est habituellement plus intense dans les ictères acquis et se maintient souvent au voisinage de 1.500.000.

Le taux d'hémoglobine varie parallèlement au nombre des globules, si bien que la valeur globulaire reste voisine de l'unité. L'anémie est donc isochrome ou légèrement hyperchrome.

La leucocytose habituellement normale augmente au cours des crises hémolytiques. Dans nos observations nous relevons les extrêmes à 1.000 et 25.000 globules blancs.

Le nombre des plaquettes varie autour du chiffre normal et nous n'avons pas observé de phénomènes hémorragiques importants.

L'aspect des hématies

Les modifications qualitatives des hématies ont suscité de nombreuses études et surtout la sphérocytose. De nombreux érythrocytes prennent une forme sphérique et c'est un signe important des affections hémolytiques.

Le sphérocytose s'apprécie à l'état frais par l'absence de formation en rouleaux des hématies. Normalement les hématies observées en suspension ont tendance « à s'empiler comme des assiettes » en formant des rouleaux ou cordons, signe qui disparaît avec des hématies sphériques. Cette sphérocytose s'observe même parfois, par intermittence, chez un même malade, et dans certaines observations fait complètement défaut. Souvent l'auto-agglutination dans les anémies acquises empêche la formation des rouleaux. Cette sphérocytose n'est pas l'apanage des formes congénitales. Cependant certains auteurs en doutent et Naegeli, Ganssslein, Debre et Lamy, pensent qu'elle serait propre à la maladie congénitale et représenterait une véritable génodistrophie de la formation erythrocytaire médullaire, spécifique. D'autres au contraire, comme Heilmeyer et Dameshek pensent que les ictères hémolytiques acquis peuvent revêtir une formule hématologique comparable à tous points à celle de l'ictère congénital. Selon ces mêmes auteurs la sphérocytose ne serait pas une génodistrophie spécifique, mais un aspect spécial de l'érythrocyte mis en position préhémolytique, par perturbation de l'érythropoïèse soit héréditaire, soit acquise. Pour expliquer cette modification dans les ictères acquis, Dameshek pense que la sphérocytose résulterait de l'adsorption de l'anticorps à la surface de l'érythrocyte qui provoquerait une très nette altération des érythrocytes.

Mallarme, Lavergne, Dameshek, et d'autres auteurs rapportent plusieurs observations d'ictères acquis avec des stigmates hématologiques de l'ictère congénital. Nous-mêmes, dans nos observations, avons retrouvé la sphérocytose et par suite une fragilité globulaire augmentée dans les ictères acquis et qui manqueraient dans certains ictères congénitaux (Obs. VIII). Dans la thèse d'Estager, l'auteur rapporte l'observation exceptionnelle d'une maladie de Minkowski-Chauffard frappant le père et les treize enfants d'une même fratrie; la sphérocytose manque chez quatre enfants. Cette sphérocytose a pour conséquence de diminuer le diamètre moyen des hématies (mais non leur volume) et ces deux facteurs peuvent entraîner une diminution du temps de survie des érythrocytes dans la circulation; « les sphérocytes étant normalement et en fait spécifiquement vulnérables à l'emprisonnement splénique, sont rapidement hémolysés dans les sinusoïdes de la rate » (Dameshek). Donc cette sphérocytose qui est un signe biologique essentiel de la maladie hémolytique ne suffit pas comme on le pensait avant à assurer le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard. Elle n'est pas non plus nécessaire, Crosby, Estager et de nombreux auteurs citent des observations où elle fait défaut.

L'érythrocyte d'abord lésé (soit par un anticorps anormal, soit par génodistrophie) est hémolysé. L'hémolyse cause une stimulation de toute la moëlle osseuse avec production de *réticulocytes*. Cette réticulocytose est un signe de réparation et fut décrite par Chauffard et Noel Fiessenger en 1908. Le taux de réticulocytes qui ne dépasse pas 1 ou 2 % dans le sang normal peut s'élever jusqu'à 80 % et dans nos observations il monte jusqu'à 40 %.

La coexistence de sphérocytes et de réticulocytes entraîne une *anisocytose* toujours marquée, avec polychromatophilie et poïkilocytose. Parfois on peut trouver dans le sang des hématies ponctuées et des hématies nuclées;

l'*érythroblastémie* variable peut aller jusqu'à 50 % des leucocytes, et dans l'observation de DENYS, on signale jusqu'à 200 % d'érythroblastes. Notons que l'anisocytose quoique habituelle, il y a souvent prédominance de macrocytes dans les ictères acquis et de microcytes dans les ictères congénitaux, mais ce n'est pas une règle absolue. *Le volume moyen* des hématies (100$^{\lambda}$), de même que l'épaisseur moyenne (2$^{\lambda}$ 5), sont généralement normaux, mais peuvent varier entre de larges limites.

Fragilité globulaire

C'est CHAUFFARD qui, le premier, en 1907, a décrit la fragilité globulaire qui se traduit par une diminution de la résistance globulaire aux solutions salines hypotoniques. Normalement l'hémolyse débute à 4,6 pour mille; elle est franche dans les solutions à 4 pour mille et totale dans celles à 3,6 pour mille environ. Chez les porteurs d'anémie hémolytique, il est classique de voir l'hémolyse débuter à 6 pour mille environ. Dans toutes nos observations la résistance globulaire est diminuée sauf dans l'observation VIII.

DREFUS, DAUSSET et VIDAL rapportent 12 cas d'anémie hémolytique acquise chez l'adulte dont 9 ont une résistance osmotique diminuée. Dans sa thèse, ESTAGER signale que sur 10 cas de maladie hémolytique congénitale la résistance globulaire est normale dans 7 cas et diminuée dans 3 cas. Nous pensons donc avec DAMESHEK que la dimiution de la résistance globulaire n'est pas un signe constant de l'anémie hémolytique en général, qu'elle soit congénitale ou acquise, et cela à l'appui de nombreuses observations publiées en France et à l'étranger. Elle peut être passagère ou faire défaut. On peut sensibiliser cette recherche en la pratiquant sur les hématies déplasmatisées comme l'ont recommandé VIDAL-ABRAMI et BRULE (hématies lavées au

sérum physiologique), ou en solution acide. Il semble que toutes les fois que la sphérocytose est franche, la résistance globulaire est très diminuée (Drefus).

IV. - MYELOGRAMME

L'étude de l'érythropoïèse après ponction sternale témoigne de l'effort de réparation médullaire en montrant une hyperplasie de la série érythroblastique. Au lieu du chiffre normal de 15 à 20 éléments rouges pour 100 blancs, le taux s'élève jusqu'à 50 % et davantage dans les ictères congénitaux (Debre-Shramek) et jusqu'à 70 % dans les ictères acquis (Dameshek, Dreyfus, Dausset, etc.). Dans nos observations où le myélogramme a été fait, nous avons relevé une grosse réaction érythroblastique (Obs. I, II, VII). Ces éléments rouges nuclées sont aux différents stades de leur maturation. Cependant, nous avons trouvé dans la littérature plusieurs observations avec une érythroblastose médullaire normale.

V. - LES PIGMENTS SANGUINS

D'une manière constante on trouve de l'hyperbilirubinémie, c'est en effet le test le plus précieux de l'hyperhémolyse. On utilise généralement la technique d'Hymans Van Den Bergh, et on obtient une réaction indirecte et retardée. Au lieu du taux normal de 0,2 à 0,6 unité Van Den Bergh par litre de sérum, les chiffres sont largement supérieurs et atteindraient 10 à 12 unités V.d.B. La bilirubinémie dans toutes nos observations fut trouvée augmentée en employant différentes méthodes. La bilirubinémie directe est généralement normale; l'hémoglobinémie est normale, l'hémoglobinurie fait défaut et l'hémosidérinurie n'est jamais constatée.

VI. - EVOLUTION

L'évolution de la maladie est essentiellement chronique. Les malades font à la moindre occasion *une crise de déglobulisation* qui, dans certains cas, aboutit plus ou moins vite à une anémie grave, alors que dans d'autres, elle reste bénigne. C'est surtout l'ictère acquis qui présente d'ordinaire le plus de gravité et nécessite des transfusions répétées. Généralement ces crises de déglobulisation sont précédées, de deux ou trois jours, d'une bronchite ou d'un simple rhume, mais peuvent aussi survenir sans aucune cause apparente. L'enfant devient difficile, présente une poussée de température à 38°, 38°,5. La pâleur et le subictère s'accentuent, les urines deviennent foncées avec présence d'urobiline. A chaque crise le nombre d'hématies diminue et dans nos deux premières observations, des transfusions furent pratiquées d'urgence. Ces crises semblent beaucoup moins poussées dans les ictères congénitaux et ainsi nécessitent plus rarement une transfusion.

Les lésions associées et les complications sont surtout le fait d'une hémolyse de longue date. C'est pour cela qu'on en trouve très rarement chez l'enfant. Dans notre observation I, une simple hépatomégalie fut trouvée qui, d'ailleurs, existe dans d'autres observations (III, IV, VII, VIII). Des atteintes hépatiques, signalées par plusieurs auteurs, et notamment des hépatites et des cirrhoses d'origine hémolytique ne seraient rencontrées que chez l'adulte. Cependant ont trouve presque toujours une hypocholestérolémie sans aucune lésion hépatique décelable.

Plusieurs observations mentionnent aussi la présence d'une lithiase biliaire, mais ici également existe la notion d'une évolution particulièrement longue de l'hémolyse. Dans plusieurs de nos observations le point de Murphy est souvent douloureux; et à l'intervention le chirurgien, en

palpant la vésicule biliaire a noté la présence de calculs (Obs. V). Dans l'observation VIII, la malade parle d'anciennes coliques hépatiques mais sans donner de précisions.

On a signalé d'autres complications : des atteintes rénales (Drefus et Dausset), des atteintes nerveuses, des thromboses vasculaires, des troubles cardiaques (Debre), mais surtout trouvés dans les anémies anciennes, donc chez l'adulte.

En résumé :

1° Nous trouvons le même aspect pâle et subictérique du petit malade, même grosse rate, mêmes signes de l'hémolyse retrouvée dans les deux cas;

2° Au point de vue sanguin :

Même anémie hémolytique, même hyperactivité réactionnelle avec érythroblastose médullaire et réticulocytose sanguine. Mêmes altérations des hématies :

sphérocytose;
anisocytose;
fragilité globulaire accrue
même hyperbilirubinémie;

3° Au point de vue évolutif :

Même évolution lente, étalée sur des années avec des crises de déglobulisation et des périodes de rémission.

Des différences notables ont cependant frappé depuis longtemps les auteurs intéressés par ces anémies hémolytiques à sphérocytes et permis de distinguer :

— *Anémie hémolytique congénitale familiale;*

— *Anémie hémolytique acquise idiopathique.*

LES CARACTÈRES DIFFERENTIELS

I. - Minkowski en 1900 et Chauffard ensuite mirent en évidence *le caractère congénital, héréditaire et familial de la maladie* qui porte leur nom. Ce caractère a été retrouvé maintes fois et doit être considéré comme une des caractéristiques habituelles de la maladie dans ses formes congénitales. Parmi les observations les plus démonstratives, citons celles de Debre et Lamy (18 cas dans 6 familles différentes), celles de Debre et Schrameck (25 cas dans 9 familles), celles de Grateau (4 cas), celles d'Estager (14 cas dans une même fratrie) et de nombreuses autres. Dans nos observations, mentionnons que ce caractère a été retrouvé dans nos cas III, IV, VII et VI. Il n'est pourtant pas trouvé constamment, et ainsi nous ne le mentionnons pas nos observation V et VIII. Avouons que les recherches dans ce sens n'ont pas été faites de façon approfondie, et nous-même en revoyant ces malades n'avons pas pu découvrir des antécédents familiaux ou autres à la suite de leurs déclarations. Peut-on leur accorder beaucoup d'importance ?

D'après Debre, si on cherche bien, on doit toujours trouver dans les ascendants ou collatéraux soit une splénomégalie, soit un subictère, soit une diminution de la résistance globulaire. Ce sont des formes frustes qui existent chez plusieurs membres d'une même famille. Dans la forme congénitale également, plusieurs auteurs ont trouvé des anomalies congénitales, et nous ne citons que

le travail de DEBRE sur 25 cas dans 9 familles où il a trouvé des malformations craniennes congénitales dans 2 cas et réalisant le « crâne en tour ». Dans notre observation VIII, nous avons également noté l'absence congénitale des deux incisives supérieures.

Au contraire dans l'anémie hémolytique acquise *l'absence de tout caractère familial,* héréditaire ou congénital est de règle. Même dans les cas assez rares où les manifestations ont débuté dans la petite enfance, et dans les observations d'adultes relevées au cours de nos lectures, nous n'avons trouvé aucun caractère familial, ni aucune anomalie congénitale (Obs. I et II).

Nous pouvons donc conclure avec DAMESHEK, DAUSSET, DREYFUS, etc... que l'enquête familiale ne révèle jamais d'anomalie hématologique chez les ascendants, collatéraux ou descendants d'un malade atteint d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps, alors que Robert DEBRE étudiant 54 membres de famille hémolytique affirme la transmission de la maladie dans sa forme congénitale, selon le mode MENDELIEN dominant. RACE, en 1942, confirme également ce mode de transmission.

Nous avons donc là un caractère important pour affirmer le diagnostic de l'une des deux formes.

II. - DIFFERENCES EVOLUTIVES

L'évolution dans l'anémie hémolytique acquise ou congénitale peut affecter plusieurs types :

— soit l'atténuation de l'hémolyse spontanément ou sous l'influence des seules transfusions;

— soit la persistance de l'anémie malgré les transfusions, mais sa correction par la splénectomie;

— soit l'échec de la splénectomie et alors on aura recours à d'autres thérapeutiques.

Cependant le tableau de l'ictère acquis paraît plus constamment dramatique que celui de la forme congénitale.

En effet, cette dernière, après de simples traitements anti-anémiques banaux (hépatothérapie-fer), peut prendre une évolution bénigne et le malade mènera pendant des années une vie presque normale. Une transfusion ne sera nécessaire qu'en cas d'hémolyse sévère. Citons les cas de nos observations III et IV; les deux frères n'ont pas eu de transfusions (ou quelques-unes chez l'aîné), et, alors que les premières manifestations eurent lieu à l'âge de 4 ans et 6 ans, ils sont vivants et presque normaux à 22 ans et 17 ans. Dans l'observation VII, plusieurs transfusions furent nécessaires à la fille, l'état de la mère n'en ayant jamais nécessité, et depuis 11 ans la mère et la fille mènent une vie normale. Dans nos observations V, VI et VIII, une intervention chirurgicale nécessitée par l'allure de l'évolution de l'anémie fut pratiquée, et depuis les malades vont plus ou moins bien, mais sont vivants et travaillent normalement.

Donc, dans aucune de nos observations nous n'avons vu d'échec net de la splénectomie, ni d'allure gravissime de l'anémie. Tous les anciens anémiques congénitaux, opérés ou non, mènent actuellement une vie normale.

Par contre, nos observations I et II, montrent une évolution grave de la maladie avec allure dramatique de l'anémie et nécessitant ainsi une thérapeutique active et immédiate. Des transfusions pratiquées dans les deux cas et répétées plusieurs fois donnèrent un échec complet (Obs. I), et un succès très attendu (Obs. II). Dans notre observation I, après l'échec des transfusions, ce fut celui de la splénectomie, et nous fûmes ainsi obligés d'utiliser notre troisième thérapeutique qui nous donna heureusement de brillants résultats. Aucun élément ne permet, en effet, de prévoir si l'évolution suivra un cours favorable sous l'effet des seules transfusions, ou après splénectomie lorsque les transfusions sont impuissantes. Dameshek, Dreyfus, Dausset, Mallarme et d'autres auteurs rapportent également des

observations d'anémie hémolytique acquise à évolution dramatique, ce que nous constatons plus rarement dans l'ictère hémolytique congénital.

Donc le tableau de l'anémie hémolytique acquise prend très souvent un aspect plus sévère que celui de la forme congénitale. Mais ce n'est pas une règle absolue, car dans notre observation VII, lors d'une crise de déglobulisation, l'anémie chez la jeune malade est descendue à 680.000 hématies; cependant, avec les seules transfusions la maladie a régressé.

III. - DIFFERENCES HEMATOLOGIQUES

Elles semblent essentielles et occupent une place importante dans l'établissement du diagnostic. Plusieurs auteurs ont trouvé des anti-corps anormaux dans le sang de malades atteints d'anémie hémolytique acquise, par des techniques sérologiques mises au point ces dernières années. Il semble d'après leurs travaux qu'il faille distinguer deux cas, selon que l'anticorps est en majorité fixé sur les globules rouges ou en majorité libre dans le sérum du malade.

Des techniques appliquées pour la détection de l'anticorps fixé sur le globule rouge sont :

1° *Le test de* Coombs *direct* qui consiste à faire agir sur les hématies « enrobées » d'anticorps, un sérum de lapin « antiglobuline humaine » et à constater l'agglutination immédiate qui se produit.

Ce test, décrit par Coombs, Mourant et Race, en 1945, pour la détection des anticorps maternels anti-Rhesus fixés sur les globules de l'enfant atteint de maladie hémolytique du nouveau-né, fut appliqué par Boorman, Dodd et Loutit, en 1946, aux anémies hémolytiques acquises. Ces auteurs trouvèrent ce test positif dans les anémies hémolytiques acquises et négatif dans les ictères hémolytiques congénitaux et conclurent qu'il réalisait un

moyen pratique pour le diagnostic différentiel entre ces deux types d'anémie hémolytique.

Donc aucune fixation d'anticorps sur les globules rouges ne pouvait être décelée dans l'ictère hémolytique congénital, alors que les hématies du patient atteint d'anémie hémolytique acquise fixaient de façon intime un constituant du sérum.

Plusieurs auteurs, dont Dameshek, Evans, Mallarme, Dausset, Metzer, etc... trouvèrent cette épreuve positive et démontrèrent ainsi, à l'aide de ce test, la sensibilisation des érythrocytes de malades atteints d'anémie hémolytique acquise contrastant avec la non-sensibilisation chez des malades atteints de sphérocytose héréditaire. Pour ne citer que quelques résultats assez éloquents, signalons que Boorman a montré que la réaction de Coombs fut positive dans 5 cas d'ictère hémolytique acquis et négative dans 17 cas d'ictère hémolytique congénital. Van Den Broucke a observé 4 cas d'ictère hémolytique acquis avec un Coombs positif et 13 cas d'ictère congénital avec un Coombs négatif; Dausset trouva aussi cette réaction positive dans 10 cas d'ictère d'hémolytique acquis; Metzer, Mallarme, Ravina, Delarue, Piney, etc... publièrent également plusieurs observations d'ictère acquis chez l'adulte avec Coombs; positif; Estager dans sa thèse donne 13 cas d'ictère hémolytique congénital avec Coombs négatif; Metzer, 5 cas avec Coombs négatif, etc... Dans les observations I et II, la réaction est positive alors qu'elle est négative dans tous nos ictères congénitaux.

Ainsi donc, la réaction de Coombs traduit fidèlement la présence ou l'absence d'anticorps et permet de prouver la non-identité des deux formes d'ictère hémolytique, c'est-à-dire la forme congénitale dans laquelle la structure des globules rouges est héréditairement défectueuse et la forme acquise qui se caractérise par la présence d'anticorps anti-érythrocytes. Cependant si cette conclusion reste

valable dans l'ensemble, il faut signaler que des exceptions ont été retrouvées par SINGER et MOTULSKY qui rencontrèrent un cas d'ictère congénital avec un test de COOMBS positif; WRIGHT sur 25 cas répondant à tous les critères de sphérocytose héréditaire, le test fut trouvé positif chez 8 sujets; BERNARD et HENNINOT le trouvèrent également positif dans un cas ainsi que NEBER et DAMESHEK dans trois cas.

Pour expliquer la posivité de cette réaction dans certains ictères congénitaux SINGER et MOTULSKY considèrent que dans l'ictère acquis idiopathique la sphérocytose est secondaire à l'action des anticorps. Cependant dans l'ictère congénital à COOMBS positif il y a superposition des deux phénomènes :

1° Sphérocytose par intervention d'un facteur génétique (sphérocytose-malformation);

2° Production d'anticorps dûe à un antigène. Donc, c'est une forme acquise chez un malade atteint d'ictère hémolytique congénital. Lorsque la négation du COOMBS se produit après splénectomie, ces auteurs pensent que tous les anticorps sont fabriqués dans ce cas par la rate, et son ablation est suivie de leur disparition et de la guérison du malade. Pour SINGER et MOTULSKY il y a donc un mécanisme immunologique qui s'est surajouté à l'anomalie génétique.

VAN LOGHEM et STALMAN pensent qu'il faut être réservé dans l'interprétation de ces observations de forme congénitale à COOMBS positif car, expliquent-ils « l'effet de prozone produit par le sérum anti-globuline peut masquer une réaction positive, et à l'inverse, la présence de complément du sérum peut donner naissance à de fauses réactions positives avec le sérum anti-globuline humaine. Il faut être prudent également dans l'interprétation des résultats obtenus avec la technique à la trypsine qui peut donner de faux résultats positifs ».

Neber et Dameshek qui ont bien étudié la question et qui ont trouvé également des anticorps dans certains ictères congénitaux authentiques, n'ont fait ces découvertes que pendant les crises fébriles de déglobulisation. En dehors de ces périodes ils ne rencontrèrent pas ces anticorps, ils ne les retrouvèrent pas non plus chez les malades après splénectomie.

Donc la recherche des anticorps anormaux a une énorme valeur diagnostique et on ne peut porter aucune conclusion à la suite de la découverte chez un patient avec anémie congénitale, d'hémolysines ou d'agglutinines pendant une crise d'hémolyse. D'où une conclusion pratique, il faut faire des recherches d'anticorps dans les anémies congénitales sphérocytaires, en dehors des périodes de crise.

Ces faits permettent de penser qu'il existerait dans la forme congénitale un anticorps circulant à un titre assez bas pour n'être retrouvé qu'en période de crise seulement quand son taux s'est élevé. Comme corollaire on pourrait donc considérer une crise comme le résultat d'une soudaine élévation du taux des anticorps hémolytiques.

Dans le cas de Singer et Motulsky, on peut aussi déduire qu'un Coombs positif peut être utilisé pour le diagnostic différentiel de l'anémie hémolytique sphérocytaire, seulement, si toute autre cause de sensibilisation des globules peut être éliminée, car une anémie hémolytique immunologique peut se superposer à une sphérocytose héréditaire.

Peut-on trouver cette réaction de Coombs positive en dehors des anémies hémolytiques ?

Il semble qu'on puisse la rencontrer; on a signalé les différents cas de purpura thrombopénique. De même dans la maladie de Marchiafava-Micheli, Coombs a vérifié sa posivité à plusieurs reprises, alors que dans de nombreux autres cas examinés la réaction resta négative. On a rap-

porté également certains cas d'érythroblastose chronique de l'adulte, certaines anémies hémolytiques accompagnant d'autres affections telles que la maladie d'HODGKIN, les lymphomes, certains cas de lupus érythémateux disséminé, etc... avec une réaction de COOMBS positive.

Nous rapportons ces faits tels que nous les avons trouvés, qui d'après DAUSSET demandent des études complémentaires pour être interprétés. Mais dès maintenant, on peut dire qu'un test de COOMBS direct, négatif ne permet pas d'infirmer le diagnostic d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps et d'autres tests, globulaires et sériques sont nécessaires avant de l'affirmer. DACIE pense que le test de COOMBS, bien que positif, ne montre pas toujours de concordance étroite avec les signes cliniques de l'hémolyse et peut être trouvé fortement positif chez des sujets en nette rémission. Nous reviendrons d'ailleurs sur cette question dans les prochains chapitres.

Quels sont donc ces autres tests capables d'éclairer le diagnostic ?

2° *Auto-agglutination en milieu plasma-albumineux à* 37° :

Les premiers, NEBER et DAMESHEK, en 1947, ont utilisé la réaction dite « de conglutination en plasma albumine » qui consiste à réaliser une suspension des hématies du malade dans un milieu composé de plasma humain et d'albumine humaine ou bovine.

Cette réaction fut mise au point quelques années auparavant par DIAMOND et DENTON, puis par WIENER pour la détection des agglutinines incomplètes anti-Rhésus. Par un séjour à l'étuve les hématies ainsi préparées s'agglutinent.

Cette réaction, d'après DAUSSET, donnant d'excellents résultats est remarquablement sensible. Il l'a trouvée positive dans 11 ictères hémolytiques acquis sur 12 cas, et elle a été recherchée dans notre observation I et trouvée forte-

ment positive, alors que dans les ictères congénitaux elle est constamment négative.

3° *Auto-agglutination des hématies trypsinisées :*

Cette réaction est observée dans les cas où le test de Coombs est fortement positif, donc n'a pas grand intérêt diagnostic.

4° *Auto-agglutination froide :*

Ce phénomène est en rapport avec la présence d'agglutinines froides de titre élevé. L'auto-agglutination se fait à la température du laboratoire. Ce phénomène se voit, d'après Dausset et Vidal assez fréquemment et indique simplement que l'amplitude thermique des agglutinines froidres dépasse la température ambiante.

L'anticorps peut aussi n'être fixé qu'en partie sur les globules et on le retrouve dans le sérum du malade. Il est mis en évidence par les mêmes techniques agglutination en plasma-albumine, et test de Coombs indirect. Ces tests sériques sont alors appliqués à des globules sains, mis préalablement au contact du sérum du malade, ce qui permet la fixation de l'anticorps sur ces globules normaux.

Quels sont donc ces tests sériques ?

1° *Le test de* Coombs *indirect :*

Il montre que des hématies normales après contact avec le sérum du malade se sensibilisent et donnent alors une réaction de Coombs positive. Par conséquent, lorsque cette réaction est positive, ce qui n'arrive pas toujours, on peut conclure que les anticorps libres dans le sérum du malade sont susceptibles de se fixer sur les érythrocytes de la plupart des individus, et disons dès maintenant que cette réaction a une grosse valeur si on veut transfuser un malade. Nous y reviendrons d'ailleurs, lorsque nous parlerons des transfusions. Cette réaction fut trouvée positive dans 8 cas d'anémie hémolytique acquise sur 12 par

Dausset et Vidal et dans les mêmes proportions par d'autres auteurs.

2° *L'iso-agglutination en milieux plasma-albumine à 37°* :

C'est l'agglutination en milieu plasma-albumineux d'hématies étrangères mis en contact avec le sérum du malade. Il semble, d'après Dausset et Eyquem, qu'il y ait un parallélisme entre l'iso et l'auto-agglutination en milieu plasma-albumineux. Ces deux réactions sont trouvées positives dans les mêmes proportions dans les ictères hémolytiques acquis et toujours négatives dans les ictères hémolytiques congénitaux. Cependant Dameshek et Schwartz signalèrent la présence d'anticorps circulants dans trois cas d'anémie hémolytique congénitale par la technique d'agglutination en plasma-albumine. Nous n'avons pas trouvé d'explications à ces faits et Dausset pense que leur interprétation demande des études complémentaires.

3° *Iso-agglutination des hématies trypsinisées :*

Cette technique mise au point par Wheler, Luhly et School, fut modifiée par Dausset et Vidal en 1949. Elle consiste à faire agir sur des globules normaux une solution de trypsine qui modifie l'enveloppe de l'hématie et sensibilise l'agglutination. Les globules ainsi préparés, mis au contact d'un sérum contenant un anticorps incomplet, s'agglutinent. Cette technique appliquée par Wright et coll. à l'étude de 43 cas d'anémie hémolytique acquise a donné 43 fois des résultats positifs, et Dausset et Vidal la trouvèrent positive 10 fois, dans l'étude de 10 cas (en milieu plasma-albumine).

Ces résultats prouvent l'utilité de cette réaction dans le diagnostic des anémies hémolytiques acquises avec auto-anticorps. Dausset explique les faits de deux manières : « Il s'agit simplement d'une sensibilité plus grande des

hématies trypsinisées à détecter des anticorps incomplets, ou alors le fait de modifier la surface de l'hématie et sans doute l'antigène lui-même, permet la détection d'anticorps d'un type spécial qui passaient jusqu'alors inaperçus ».

Toutes ces épreuves, globulaires ou sériques, restent dans l'ensemble négatives dans l'ictère hémolytique congénital et les unes ou les autres, et souvent les deux sont positives dans l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps. Les exceptions signalées demeurent assez rares et compliquent ainsi le diagnostic.

Neber, Dameshek et d'autres auteurs pensent que pour faciliter le diagnostic on doit rechercher les anticorps circulants par la technique à l'albumine et faire des déterminations du temps de survie des globules. En effet, un des traits principaux de l'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps est la durée très raccourcie de la survie des globules rouges. Normalement la survie normale des érythrocytes est d'environ 120 jours. Dans l'anémie hémolytique acquise, la durée des hématies normales transfusées est extraordinairement courte, et Dameshek parle de 6 jours à 40 jours suivant la gravité des cas. Ceci indique donc que le processus anormal qui attaque les propres globules rouges du malade a une action indiscriminée attaquant tous les types de globules rouges, amenant ainsi leur altération et leur hémolyse anormalement rapide. Neber et Dameshek établirent que plus forte est la concentration d'anticorps et plus court est le temps de survie des érythrocytes et inversement. Ils montrèrent dans les exceptions signalées (présence d'anticorps dans les ictères congénitaux) que pendant une crise de déglobulisation chez un ictère congénital, la destruction des globules normaux transfusés est beaucoup plus rapide qu'en période normale ou après une splénectomie. Donc, auto-hémolyse durant la crise seulement.

Les résultats de la splénectomie révèlent aussi parfois le diagnostic; en effet, DAMESHEK affirme que la sphérocytose disparaît après l'intervention s'il s'agit d'un ictère acquis, et persiste dans la maladie de MINKOWSKY-CHAUFFARD.

Nous voyons donc, que, quoique la difficulté du dianostic différentiel soit très poussée, on peut aujourd'hui, grâce aux tests au sérum pour les anticorps anormaux et en particulier en milieu albumine-bovine et la méthode à la trypsine, grâce aux tests des globules rouges avec le sérum anti-globuline, grâce à l'étude du temps de survie des hématies, faire la distinction entre ictère acquis dû à une auto-immunisation et ictère congénital.

IV. - DIFFERENCES THERAPEUTIQUES

La survie des malades sans thérapeutique active, c'est-à-dire avec simplement des anti-anémiques est fréquente dans la maladie de MINKOWSKY-CHAUFFARD. Les manifestations pathologiques qui commencent généralement à l'adolescence prennent une allure chronique et souvent bénigne quoique des crises de déglobulisation interrompent de temps en temps cette monotonie évolutive.

Ces malades qui ont eu largement des extraits de foie, et du fer, restent cependant des anémiques, mais mènent une vie presque normale. De très nombreux cas sont cités dans la littérature, et nous ne signalons que ceux de DEBRE, LAMY, SCHRAMECK, TZANCK, GRENET, etc...

La liste serait longue si nous voulions énumérer tous les auteurs qui ont rapporté des observations d'ictères hémolytiques congénitaux survivants sans avoir été splénectomisés, ni même jamais eu de transfusion. Ces faits concordent bien avec les résultats obtenus dans nos observations III, IV, et la mère dans l'observation VII.

Le pronostic immédiat serait bien sombre si nous nous contentions d'une thérapeutique simple dans les anémies

hémolytiques par auto-anticorps. Mallarme souligne la difficulté du traitement en rapportant 5 cas; nous avons cependant relevé sur 12 cas observés par Dreyfus et Dausset, une reglobulisation partielle dans deux cas sous l'influence des antibiotiques, des extraits de foie et sans le secours de transfusions ou d'une autre thérapeutique. Ces cas bénins demeurent assez rares et généralement l'évolution de la maladie acquise est dramatique car cette affection est réfractaire à plusieurs thérapeutiques. Nos observations I et II montrent la difficulté du traitement.

Après les travaux de Demeshek on envisage la thérapeutique de l'anémie hémolytique acquise de la facon suivante :

par les transfusions,
par la splénectomie,
par l'A.C.T.H. (ou la cortisone).

Voyons les résultats obtenus par ces diverses thérapeutiques dans les deux types d'affections.

a) Transfusions

L'action des transfusions qui est parfois satisfaisante dans les ictères congénitaux (obs. III. VII, fille), est le plus souvent nulle dans la forme acquise par auto-anticorps (obs. I).

Dreyfus, Dausset et Vidal, rapportent sur 12 cas d'ictère hémolytique acquis par auto-anticorps chez l'adulte, 7 échecs complets chez 7 malades ayant eu des transfusions répétées et des exsanguino-transfusions de sang isogroupe. Ravina, Delarue, Mallarme, rapportent un cas où des transfusions massives de sang entier, de globules lavés et une exsanguino-transfusion restent sans effet.

Mallarme observe 5 cas d'ictère hémolytique acquis où les transfusions sont mal supportées et ne donnent aucun résultat,

Christol et Eyquem rapportent un autre cas où les transfusions et perfusions de globules lavés restent sans effet. Metzer donne un autre cas, et de nombreux auteurs donnent également des résultats parallèles.

Par contre, certains auteurs rapportent quelques succès : Dreyfus et Vidal, 3 cas sur 12; Piney, 1 succès après exsanguino-transfusion; Metzer et Levy, 1 succès sur 2, après transfusion, hépatothérapie et fer; l'observation de Denys et Van Den Broucke semble un succès des transfusions répétées (obs. II).

Ces quelques succès montrent qu'il ne faut pas rejeter systématiquement les transfusions dans l'anémie hémolytique acquise. Dameshek pense que l'emploi des transfusions peut avoir pour effet de neutraliser l'anticorps et que ces tentatives doivent être continuées, ne serait-ce que pour amener pour quelques jours le chiffre des globules rouges au voisinage de la normale et aider ainsi à préparer le malade pour la splénectomie.

Piney pense que l'exsanguino-transfusion peut diminuer le taux des auto-agglutinines, peut-être parce que « l'antigène inconnu est dilué assez pour empêcher la production des anticorps. Si les exsanguino-transfusions sont répétées, il est possible qu'on puisse empêcher la production des anticorps jusqu'à ce que les tissus formateurs deviennent normaux ».

Cependant, il faut être prudent dans le choix des globules transfusés, car les hématies de plusieurs donneurs sont détruites une fois circulant dans le sang du malade. Il faut donc choisir des globules appropriés, c'est-à-dire ne réagissant pas ou aussi peu que possible, avec les anticorps présents dans le sérum du malade. Pour la recherche du donneur approprié, on aura recours à la réaction de Coombs indirecte qui doit être négative, ce qui montre que les globules à transfuser échappent à l'emprise des anticorps du malade. On comprend aisément que, si cette

recherche est négligée, les transfusions peuvent être beaucoup plus nuisibles qu'utiles.

b) Splénectomie

La splénectomie amène constamment la guérison clinique de l'anémie héréditaire, et beaucoup plus irrégulièrement celle de l'anémie acquise (Singer et Motulsky).

Les succès de cette intervention dans la sphérocytose héréditaire rapportés par des auteurs sont innombrables. Nous ne citons que ceux de Gilbert, Bernard et Chabrol qui est un des premiers cas français; Lemaire sur 26 observations d'enfants splénectomisés rapporte 11 % de mortalité, mais aujourd'hui le pronostic opératoire est nettement amélioré; ceux de Dupuy et Audoin, Charrier et Dubourg, Debre, Lamy et Schrameck, Grateau, etc... Estager, dans sa thèse, rapporte 13 succès complets sur 13 interventions; nos observations V, VI et VIII sont également des succès.

La splénectomie donne donc constamment une amélioration si ce n'est une guérison dans la maladie de Minkowski-Chauffard, amélioration qui se manifeste par la disparition de l'ictère, de l'anémie, de la réticulocytose, de l'hyper-érythroblastose médullaire.

Il est cependant habituel de constater la persistance de la sphérocytose et de la fragilité globulaire si elle existait auparavant. Chez l'enfant, le rapide accroissement de la taille après la splénectomie, l'apparition des règles chez les filles d'âge pubère, les progrès intellectuels sont très remarquables. Evans pense avec raison que, dans le cas d'ictère hémolytique congénital, la splénectomie doit être effectuée aussitôt que le diagnostic est posé, et tous les auteurs sont d'accord pour déclarer que c'est le traitement spécifique des formes graves de l'affection.

Comment l'expliquer ? Parce que la rate qui respecte les érythrocytes normaux, détruit les sphérocytes (Singer et Motulsky) sans qu'on puisse donner une explication valable à ce fait.

Par contre, la splénectomie n'améliore pas toujours l'ictère acquis. Chez l'adulte, Dreyfus et Dausset rapportent 3 échecs sur 5 splénectomies; Dameshek mentionne 25 échecs sur 46 cas; Ravina et Delarue 1 échec; Mallarme et Lavergne 1 succès; Christol 1 échec; Metzer 1 échec sur 2 cas; d'autres auteurs ont publié des observations donnant également environ 50 % de succès et 50 % d'échecs.

Chez l'enfant, nos deux cas (obs. I et II) sont des échecs retentissants de l'intervention.

Malgré cela, on peut affirmer qu'on enregistre dans certains cas d'anémie hémolytique acquise une guérison complète simplement à la suite de la splénectomie, et Singer et Motulsky pensent que tous les anticorps dans ces cas sont fabriqués par la rate. D'autre part, l'intervention dans bien d'autres cas, n'apporte que des effets passagers ou nuls d'emblée.

Les résultats souvent frappants de la splénectomie seraient dûs, d'après Dameshek à la suppression :

1° D'une masse importante de tissus producteur d'anticorps;

2° Du principal et peut-être, en fait, du seul agent de destruction de sphérocytes;

3° D'un organe érythrophagocytique actif;

4° Du principal régulateur et inhibiteur de la mœlle osseuse.

La guérison ou une amélioration sensible sont imprévisibles. Rien, en effet, ne paraît prévoir les résultats et une réaction différente peut se produire dans des cas paraissant par ailleurs très semblables. Très souvent, la guérison après splénectomie n'est qu'apparente et une rechute soudaine et violente du processus hémolytique peut se produire quelque temps après l'intervention.

Après les travaux de Dameshek sur 46 cas d'ictère hémolytique acquis chez l'adulte, les rechutes sont plus fré-

quentes chez les malades qui continuent à présenter des anticorps anormaux après la splénectomie. L'auteur pense qu'ils sont extrêmement vulnérables, et à n'importe quel moment, ces malades peuvent faire une crise hémolytique.

Cependant Dreyfus et Dausset, sur 3 succès de la splénectomie, rapportent 1 cas où les tests de détection d'anticorps incomplets sont tout aussi positifs qu'avant la splénectomie. Metzer également rapporte 1 cas où la positivité des réactions n'a pas disparu.

Toutefois, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les tests restent positifs dans tous les cas où l'intervention est inefficace, et leur diminution ou leur négativation éloigne les chances de rechute.

Le recul est encore assez insuffisant pour le certifier, mais, d'ores et déjà, plusieurs observations confirment ces remarques. Dans nos observations I et II, la splénectomie reste sans effet et les réactions sérologiques sont demeurées positives après l'intervention.

En résumé, des résultats très satisfaisants sont obtenus constamment après splénectomie dans l'ictère hémolytique congénital, alors qu'en principe elle ne guérit pas l'anémie hémolytique acquise, mais entraîne cependant une amélioration soit transitoire, soit définitive, dans 50 % des cas environ. La rechute est toujours à envisager, quand la disparition ou tout au moins une rémission nette des anticorps n'est pas obtenue après l'intervention.

c) Traitement par l'A. C. T. H.

Devant la difficulté des traitements de l'anémie hémolytique acquise et leur échec, l'annonce communiquée par Dameshek et ses collaborateurs au Congrès de Cambridge de l'effet de l'A.C.T.H. dans cette affection suscita, on s'en doute, un très gros intérêt.

Il semble exister, en effet, une base rationnelle pour l'emploi de cette substance puisqu'il a été démontré que

l'injection de cette hormone diminuait le tissu limphocytaire en quantité et modifiait, dans une certaine mesure, la production d'anticorps.

L'emploi de cette substance dans l'anémie hémolytique congénital ne devrait donc pas être envisagé; pour cette raison majeure, et devant l'excellent résultat obtenu dans cette affection par la splénectomie, nous n'avons pas rencontré dans la littérature, de cas traité par cette hormone. Peut-être certains auteurs l'ont utilisée, nous n'en avons pas eu à notre connaissance.

L'A.C.T.H. a été employée par Dameshek dans 5 cas d'anémie hémolytique acquise idiopathique chez l'adulte, qui tous présentaient des anticorps anormaux dans le sérum et un test de Coombs positif. Dans tous les cas, quel qu'ait été le degré de gravité, il y a eu un effet immédiat et frappant du processus hémolytique, avec brusque augmentation des hématies, et finalement des rémissions complètes. Dans tous les cas, le taux d'anticorps décelable a été considérablement réduit et dans trois cas, le test de Coombs s'est négativé.

Les doses employées étaient de 30 à 80 mgr. par jour pendant plusieurs semaines.

Depuis ces résultats, plusieurs auteurs ont utilisé cette thérapeutique. Mallarme et Martin rapportent 2 cas d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps chez l'adulte; dans les deux observations, l'administration d'A.C.T.H. fait disparaître les anticorps, négative le test de Coombs et répare l'anémie. Cette action « nette et spectaculaire » est observée au huitième jour du traitement. Cependant, dans la première observation, la disparition des anticorps et l'amélioration enregistrée n'ont duré que 10 jours. La substitution de cortisone à l'A.C.T.H. rendue nécessaire par le test de Thorn, ne donne pas encore les résultats obtenus initialement par l'A.C.T.H. La seconde observation, au contraire, garde un test de Coombs négatif. Les

résultats obtenus ne sont pas définitifs puisque ces observations sont encore en cours.

Christol et Eyquem rapportent un cas traité 22 jours et notent une amélioration très nette sanguine et clinique. La réaction de Coombs, qui était fortement positive, devient légèrement positive 1 mois et demi après le traitement. La guérison se maintient malgré un test de Coombs faiblement positif.

Dreyfus et Dausset rapportent deux cas d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps traités, le premier par l'A.C.T.H. et le second par la cortisone. Dans le premier cas, l'A.C.T.H. injectée une semaine seulement amena la confirmation de l'amélioration qui se dessinait avant son institution. Peut-on lui attribuer le bénéfice d'une guérison apparente ? Dans le second cas, la cortisone employée à la dose de 100 mgr. par jour pendant 18 jours, n'amène aucun bénéfice; les anticorps fixés sur les hématies sont encore mis en évidence alors que les anticorps libres ont presque disparu.

Meyer est arrivé à maîtriser complètement le processus hémolytique, soit par l'A.C.T.H., soit par la cortisone, chez 6 malades sur 7 atteints d'anémie hémolytique acquise. Chez un malade la rémission s'est maintenue pendant 15 mois; un autre a présenté une rechute partielle; les 4 autres ont eu une récidive suffisamment grave pour nécessiter un nouveau traitement en vue de la splénectomie. Un seul malade, à qui la cortisone a semblé sauver la vie, bien qu'elle ne soit pas parvenue à produire une rémission complète, a été incapable d'atteindre des chiffres normaux après splénectomie, jusqu'à reprise du traitement par la cortisone.

Les effets de l'A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps, après les travaux de Dameshek, peuvent se résumer ainsi :

1° Effets non spécifiques de l'hormone : amélioration

subjective marquée, et amélioration de plusieurs symptômes et signes;

2° Réduction de la splénomégalie;

3° Diminution de l'anticorps anormal, du temps de sédimentation, de l'activité hémolytique;

4° Amélioration complète ou presque complète clinique et hématologique, à mesure qu'on note la diminution marquée du taux d'anticorps anormal et celui de la réaction de Coombs.

Dans notre observation I, les effets de l'A.C.T.H. sont spectaculaires. Après l'échec des transfusions et de la splénectomie, un traitement hormonal fut institué. On donna à l'enfant 30, 40 puis 50 mgr. par jour pendant 13 jours. De 2.160.000 hématies avant la cure, l'anémie passe à 3.800.000 à la fin. Cependant, le test de Coombs est l'auto-agglutination, quoique moins intenses, restent quand même positif (++).

Un mois après cette cure, les hématies retombent, et l'enfant reste plus ou moins anémique pendant 3 mois; devant l'aggravation du processus hémolytique, nous fûmes obligés de reprendre une nouvelle cure d'A.C.T.H.

Les hématies, de 1.700.000 passent à 4.000.000 en 15 jours et à 5.000.000 après 1 mois. Nous avons donné 50 mgr. pendant 8 jours et 40 mgr. pendant 8 jours. Les anticorps sont encore présents quoique l'état de l'enfant se soit beaucoup amélioré.

On peut considérer ce cas comme un succès, mais cette amélioration persistera-t-elle ?

On peut donc dire après ces observations que l'A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique acquise donne une amélioration clinique spectaculaire qui coïncide avec une diminution ou une normalisation du titre des auto-anticorps, et Dameshek va jusqu'à affirmer la « possibilité pour un traitement continu d'inhiber complètement la production de

l'anticorps anormal, et ainsi d'obtenir une rémission durable du processus hémolytique ».

L'A.C.T.H. agirait en inhibant le tissu lymphocytaire et il en résulterait une diminution ou une destruction de la production d'anticorps (Dameshek). Cette réduction de l'anticorps hémolytique et de l'activité hémolytique préparerait à la splénectomie, et parfois la nécessité de cette intervention chirurgicale ne s'imposerait plus.

Eyquem pense que l'A.C.T.H. n'agirait pas électivement sur les anticorps anormaux, ni sur la liaison anticorps-antigène dont elle n'empêche par la fixation *in vivo*, et de plus, elle n'inhiberait pas expérimentalement le processus d'érythrophagocytose. Selon lui, si les effets favorables de l'A.C.T.H. dans les anémies hémolytiques ne peuvent être discutés, elle agirait « de manière non spécifique sur le mécanisme immunologique en modifiant les conditions dans lesquelles l'hémolyse peut se produire *in vivo* ».

Il manque donc plusieurs mises au point dans la question de l'amélioration sérologique dûe à l'A.C.T.H. Nous ne pouvons que constater l'amélioration clinique habituelle après un traitement hormonal et souvent une amélioration sanguine. Cependant, ces effets sont parfois passagers, et les manifestations reprennent après l'arrêt du traitement si les réactions sérologiques ne se négativent pas, ou tout au moins ne diminuent pas de façon notable.

Ces rechutes seraient-elles dûes à la production d'une anti-hormone, à l'épuisement de la surrénale ? On ne peut actuellement douter de l'effet de l'A.C.T.H. dans l'anémie hémolytique acquise, et s'il n'y a pas guérison complète et définitive, il y a au moins une nette amélioration, passagère certes, mais permettant une autre thérapeutique dans de bonnes conditions.

Récemment, IV[e] Congrès de la Société Internationale d'Hématologie, tous les observateurs furent très satisfaits

des résultats obtenus avec l'A.G.T.H. dans le traitement de cette maladie où persistent encore tant d'inconnus. Même un échec de l'administration de l'A.C.T.H. et de la cortisone n'exclue pas une réaction thérapeutique à la splénectomie (cas de Meyers). En outre, des malades dont les rémissions sont incomplètes après la splénectomie, peuvent tirer avantage de l'A.C.T.H. ou de la cortisone (obs. I).

d) Ypérite azotée et autres traitements

Les injections intraveineuses d'ypérite azotée furent essayées, notamment par Dameshek. Ce traitement, justifié par la faculté de ce produit d'attaquer le système réticulo-endothélial, producteur d'anticorps, donna un succès et trois échecs. Dans le cas heureux, survint une rémission complète pendant laquelle l'anticorps diminua et finalement disparut complètement. Eyquem n'a eu aucun résultat par ce traitement, ni aucune modification sérologique ou hématologique.

Comme il est possible que l'anticorps anormal soit produit par le système plasmocytaire, l'emploi de l'uréthane fut essayé à dose complète, et il ne fut observé aucun bénéfice.

Dans l'idée également de tenter de modifier la production d'anticorps, Dameshek et Tocantins essayèrent l'or radioactif sans résultat appréciable.

Parmi tous ces traitements de l'anémie hémolytique acquise, nous devons retenir surtout les heureux résultats obtenus par l'A.C.T.H., mais nous n'avons pas suffisamment de recul pour être catégoriques.

Les transfusions de sang entier, et dans certains cas, l'emploi de globules lavés peuvent être extrêmement importants, et parfois sauver le malade, jusqu'au moment où un traitement plus spécifique pourra être institué.

Les effets de la splénectomie, bien que frappants dans certains cas, sont inconstants et parfois nuls.

L'ETIOLOGIE

Nous n'insisterons pas sur l'étiologie de la maladie de MINKOWSKY-CHAUFFARD. Il est admis actuellement que c'est une maladie congénitale, familiale et héréditaire. Congénitale ne veut pas dire qu'elle se manifeste dès la naissance, mais que les causes, les lésions qui la déterminent, sont déjà constituées, qu'elle existe en puissance, dût-elle ne se révéler que plus tard.

C'est une affection dominante, se transmettant par l'un ou l'autre parent, selon les lois de MENDEL; les descendants ont donc une chance sur deux d'être atteints, et les descendants de sujets non atteints seront sains. Les formes frustes existent parfois chez les ascendants, qui semblent à première vue, être indemnes de l'affection. Ces formes sont, soit une simple splénomégalie, soit une anémie discrète et parfois une simple anomalie hématologique telle une microsphérocytose ou une diminution de la résistance globulaire.

L'origine génotypique de l'affection a été bien étudiée par DEBRE et LAMY et on ne peut en douter actuellement. L'affection serait donc le résultat d'une anomalie globulaire et la théorie mixte de MALLARME est la plus admise : le S.R.E. anormal dans son ensemble, fait que les « hématies mal formées à l'origine sont soumises par la suite à une destruction exagérée ».

L'anémie hémolytique acquise est due à la présence d'auto-anticorps, c'est donc un phénomène d'auto-immunisation. Le processus selon lequel sont produits les auto-

anticorps est tout à fait obscur, et l'auto-sensibilisation reste encore bien mystérieuse.

On a émis plusieurs hypothèses qui sont toutes plausibles :

1° La première hypothèse est qu'un virus ou un autre agent pathogène détermine une modification de la surface des érythrocytes; le globule ainsi modifié pourrait réagir comme auto-antigène pour la production d'un auto-anticorps;

2° Une autre hypothèse est celle selon laquelle un virus ou une prolifération de globules blancs ou un autre trouble modifierait des cellules, amenant la production de certaines globulines anormales, ayant la fonction d'un anticorps;

3° Une infection ou un processus prolifératif pourrait modifier les protéines sériques qui provoqueraient le développement d'agents traumatisants pour les érythrocytes.

Ainsi donc, l'érythrocyte d'abord lésé par un anticorps anormal est hémolysé. L'hémolyse stimule la mœlle osseuse, d'où production accrue de réticulocytes, de plaquettes et de granulocytes.

Les forces de l'hémolyse surpassant presque toujours celles de l'hématopoïèse provoquent l'apparition de l'anémie.

La présence d'un anticorps anormal anti-érythrocytes dans les états pathologiques humains ne se limite pas à l'anémie hémolytique. Ainsi la mononucléose infectieuse comporte une hétéro-agglutinine qui n'attaque pas les erythrocytes humains, mais ceux du mouton.

Des épisodes d'hémolyse ont parfois été observé pendant la convalescence chez des sujets atteints de pneumonies atypiques à virus (Gardner, Kreis, Ginsberg, etc...). Les types d'anticorps rencontrés diffèrent un peu de ceux décrit au cours de l'anémie hémolytique acquise. Le titre d'agglutinines froides peut donc atteindre de très fortes

concentrations, et même dans certains cas, il peut y avoir un degré suffisamment élevé d'amplitude thermique pour provoquer l'auto-agglutination, et ainsi l'anémie hémolytique. La syphilis tertiaire peut occasionnellement provoquer le développement d'une iso et auto-hémolysine froide-chaude, connue sous le nom d'hémolysine de Donath-Landsteiner, et dont la conséquence est le phénomène bien connu de l'hémoglobinurie froide paroxystique.

Ainsi donc, la présence d'anticorps anormaux contre les érythrocytes, soit humains, soit d'autres espèces, n'est nullement limitée à l'anémie hémolytique acquise.

La fréquence avec laquelle on retrouve une affection pulmonaire maldéfinie dans les antécédents immédiats est très frappante. Eyquem pense que dans 40 % des cas, cette affection pulmonaire prend l'allure d'une pneumonie atypique à virus, et cela à l'appui de 50 observations relevées dans la littérature.

Parmi les autres affections à virus, signalons qu'on a constaté l'existence d'anémies hémolytiques au cours d'hépatites infectieuses, d'hépatites à virus; Eyquem pense qu'on peut concevoir que les anticorps des anémies hémolytiques seraient élaborés à la suite de la fixation de certains virus sur les récepteurs hématiques, rénaux, pulmonaires, qui subiraient une transformation antigénique.

Cependant, dans la grande majorité des cas, l'anémie hémolytique par auto-immunisation reste de cause inconnue. On ne fait que des suppositions, soit transformation des hématies en antigènes à la suite d'une attaque virale, soit anomalie due aux tissus producteurs d'anticorps de l'organisme qui libèrerait des globulines de structure anormale sous l'influence d'un stimulus; tout ceci n'est qu'hypothèse, aucune démonstration expérimentale n'a été faite jusqu'ici, et aucune reproduction expérimen-

tale des anémies hémolytiques acquises n'a encore été réalisée.

Quel est donc le rôle de la rate dans l'hémolyse ? La rate a une importance certaine dans tous les syndromes hémolytiques. Elle exercerait son influence de trois manières différentes au moins :

— Elle constitue un organe important de formation des anticorps, mais en son absence cette fonction est assurée par d'autres organes (ganglions, etc...);

— Elle supprime les globules rouges endommagés de la circulation par l'action de ses phagocytes, et par suite de sa circulation ralentie elle représente un lieu où peuvent se produire l'auto-agglutination et l'emprisonnement du sang. Ainsi Young et Platzer ont constaté que les hématies d'un malade splénectomisé pour ictère hémolytique congénital, et mélangées avec des globules rouges normaux, sont sélectivement retenues lorsqu'elles sont perfusées à travers une rate prélevée chez un malade atteint de purpura thrombopénique;

— Dans certains cas, elle exerce peut-être une influence lointaine hormonale de freinage sur l'érythropoïèse de la moelle osseuse (Dacie).

Pratiquement donc, la splénectomie devrait améliorer, plus ou moins, la plupart des malades atteints d'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps, et il en est ainsi dans la moitié des cas environ (Dameshek).

Certains auteurs parlent d'allergie à propos de l'étiologie de l'anémie hémolytique acquise, sans donner de plus amples informations. Ils remarquent, en effet, que la crise hémolytique est souvent accompagnée de phénomèns fluxionnaires tels que l'arthralgie, de la température, des œdèmes, de l'urticaire. Ils posent ce rapport comme un problème sans donner de solution.

La notion la plus neuve est probablement celle qu'apportent Lucia et Hunt (San-Francisco), lors du dernier

Congrès International d'Hématologie. Le développement des anémies hémolytiques serait lié aux groupes sanguins; les sujets du groupe O seraient de loin les plus vulnérables. Nous remarquons que nos deux enfants des observations I et II sont du groupe O. Est-ce une simple coïncidence ? Si ces notions toutes récentes sont confirmées, elle prendront sûrement une grande importance en pathologie générale, en pratique, et peut-être ouvriront une voie de travail pour éclairer quelques mystères dans les anémies hémolytiques.

PRONOSTIC

1° Dans la majorité des cas d'ictères hémolytique congénitaux, le traitement anti-anémique et quelques transfusions suffisent. Le malade mène une vie un peu diminuée sans doute mais garde encore une activité compatible avec une vie calme. Dans les cas sérieux, et si on désire une guérison définitive et durable, on aura recours à la splénectomie qui donne toujours d'heureux résultats.

Actuellement, le pronostic opératoire n'entre plus en considération et les indications de la splénectomie sont très étendues. Il faut pourtant tenir compte du risque inhérent à toute opération importante, et si l'état du malade ne le permet pas, on peut pratiquer alors une ligature de l'artère splénique, puis splénectomiser après.

Dans l'ensemble la splénectomie est une opération qui donne de remarquables résultats, elle représente souvent un traitement héroïque et plusieurs auteurs pensent qu'on ne doit plus actuellement hésiter à la pratiquer dans tous les cas sérieux avec anémie intense ou troubles graves de l'état général.

2° Le pronostic dans l'anémie hémolytique acquise est tout à fait différent de l'affection congénitale. Il est impossible, actuellement, de prévoir de manière sérieuse ni l'évolution immédiate, ni le cours de la maladie sous l'influence des transfusions et, au cas de leur échec, les résultats de la splénectomie ou de l'A.C.T.H.

Notre arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années de cette nouvelle hormone. Mais le traitement demeure toujours délicat. L'avenir des malades clinique-

ment guéris reste incertain et des rechutes peuvent s'observer même longtemps après la guérison apparente.

L'étude sérologique apporte cependant un élément nouveau dans l'établissement de ce pronostic lointain. Plusieurs auteurs pensent qu'il est possible que l'éventualité d'une rechute soit particulièrement à redouter lorsque les tests de détection des auto-anticorps demeurent positifs malgré la correction de l'anémie.

L'anémie hémolytique acquise par auto-anticorps, jusqu'à la découverte de l'A.C.T.H. fut considérée comme très grave et réfractaire à toute thérapeutique malgré les quelques succès de la splénectomie et des transfusions.

Actuellement ce pronostic si sombre semble avoir changé, et, l'utilisation de l'A.C.T.H. et de la cortisone donne de très bons résultats, soit des guérisons complètes, soit de nettes améliorations qui permettront par la suite, si besoin, de pratiquer une splénectomie.

Les guérisons obtenues par ces substances se maintiendront-elles ? Nul ne peut le dire, car nous n'avons pas suffisamment de recul, mais il semble bien que dans certains cas graves et parfois désespérés, cette nouvelle thérapeutique ait rendu de grands services et soit appelée à prendre une grande importance.

LEUR PLACE DANS LA NOSOLOGIE

Les anémies hémolytiques peuvent être classées en deux types principaux (Dameshek) :

— type héréditaire;

— type acquis.

I. - ANEMIES PAR GENODYSTROPHIE

1° Ictère à sphérocytes ou ictère congénital familial

Affection due à un défaut intrinsègue des hématies, transmis héréditairement. De ce fait destruction rapide de ces hématies. Le traitement le plus efficace est la splénectomie.

2° Maladie de COOLEY

Anémie hémolytique congénitale et familiale; cette affection frappe les enfants d'origine méditerranéenne qui présentent, quelques mois après la naissance une anémie avec ictère à poussée, splénomégalie et réticulocytose. Il existe une érythroblastose sanguine toujours marquée. Les hématies sont souvent déformées (cellules-cibles).

La résistance globulaire est augmentée.

Résultat désastreux de la splénectomie.

3° La Drépanocytose

Anémie à hématie falciforme (Herrick).

C'est une anémie constitutionnelle, familiale, propre à la race nègre,

4° L'Ellyptocytose

Ou hématie ellyptocytaire (Dresbach).

C'est une anémie hémolytique constitutionnelle ellyptocytaire.

II. - ANEMIES HEMOLYTIQUES ACQUISES

Nous ne faisons pas entrer dans le cadre de l'anémie hémolytique acquise les maladies hémoglobinuriques (hémoglobinurie nocturne paroxystique ou maladie de Marchiafava-Micheli, hémoglobinurie paroxystique a frigore).

1° Maladie hémolytique du fœtus et du nouveau-né

Immunisation materno-fœtale. - Facteur Rhésus

Mère Rh —; Père Rh +; Enfant Rh +;

A une première grossesse menée à terme, normalement la mère fabrique des anticorps anti Rh.

A une seconde grossesse ces anticorps maternels fragilisent et détruisent les hématies de l'enfant. Anémie. Erythroblastose réactionnelle, avec foyers érythroblastiques extra-médullaire.

3 aspects cliniques :

anasarque fœto-placentaire;

anémie;

ictère grave.

2° Maladie hémolytique dûe à un facteur intrinsèque

Développement d'une auto-immunisation anti-globules rouges (Anémie de Vidal-Abrami).

3° Maladie hémolytique dûe à un facteur extrinsèque

Facteur agissant sur des érythrocytes normaux.

La maladie peut apparaître à n'importe quel moment de

la vie et est dûe à l'action directe de certains produits chimiques, de certaines bactéries ou parasites.

4° Hypersplénisme

Dû aux effets d'une rate hyperactive. Les syndromes d'hypersplénisme reflètent un « état d'équilibre négatif) entre une moelle potentiellement normale, et une rate aux propriétés de séquestration accrue. C'est le tableau clinique de l'anémie hémolytique, sans antécédents familiaux ou héréditaires (≠ Mal. de Minkowsky-Chauffard), et absence totale d'anticorps (≠ Mal. hémolytique acquise par auto-anticorps). La splénectomie donne de magnifiques résultats.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CONCLUSION

Dans la première partie de notre travail, nous avons présenté deux séries d'observations représentatives de deux classes d'anémies hémolytiques chroniques.

Nous avons ensuite essayé, nous reportant à de multiples travaux antérieurs, (Debre, Bernard, Dausset, Denys, Van Den Broucke, Dameshek, Meyers, Mallarme, Dreyfus, Metzer, Neber, Eykem, Singer, Motulsky, etc...) de trouver des critères cliniques et biologiques permettant de distinguer avec certitude dans chaque cas :

1° Une anémie hémolytique, idiopathique, chronique, acquise, secondaire à la présence d'anticorps dans le sang.

2° Une anémie hémolytique congénitale, familiale, par malformation primitive des globules rouges.

Essayons d'appliquer ces critères à nos observations.

Peut-on conserver leur place aux formes dites congénitales ?

1° Le caractère familial se retrouve dans les observations III, IV, VI, VII, rendant le diagnostic indiscutable.

2° Dans tous les cas, la réaction de Coombs directe est négative. Cela n'a, il est vrai de valeur réelle que chez les malades non splénectomisés (III, IV, VII), puisqu'un Coomb positif dans l'anémie hémolytique congénitale se régative quelques semaines après l'intervention (le Coombs a donc été fait en période de crise...).

3° Pour tous les malades, la splénectomie a amené une guérison durable (Obs. V, VIII, non familiales. Obs. VI familiales).

4° Les malades non splénectomisés vivent tous sans présenter d'accidents sérieux (Obs. III, IV, VII).

Ces caractères sont communs aux nombreuses observations publiées, sauf l'évolution plus grave notée quand le début apparent de la maladie se fait chez le nourrisson.

Ils permettent d'opposer ce groupe d'anémies à nos deux premières observations.

Nous avons noté au cours de ce travail que :

Ni les signes cliniques : début dans l'enfance avec pâleur, ictère, s'accentuant par crises, grosse rate, absence ou présence du caractère familial.

Ni les signes biologiques : anémie hémolytique, sphérocytose, fragilité globulaire, réticulocytose. Ni la recherche des anticorps globulaires ou sériques ne permettent dans tous les cas un diagnostic certain.

Cependant, les deux premières observations ont en commun avec celles retrouvées plus fréquemment chez l'adulte, un ensemble de signes assez caractéristiques :

1° Un premier négatif : l'absence d'antécédents maternels ou paternels (faut-il tenir compte de la fragilité globulaire légèrement augmentée... notée à un seul examen chez le père, dans notre obs. I ?).

2° L'aspect plus gravement évolutif de la maladie, qui exige chaque fois, à l'encontre de ce que nous retrouvons dans l'autre groupe de malades, une thérapeutique active : séries de transfusions plus ou moins efficaces, splénectomie, cure d'A.C.T.H.

3° La réaction de Coombs directe (rarement positive, et seulement au cours des crises de déglobulisation dans la forme congénitale) reste constamment et nettement positive. De même, on ne trouve pas d'anticorps libres dans la forme congénitale.

4° L'action très passagère des transfusions.

5° L'échec de la splénectomie : une nouvelle crise hémolytique survient dans les deux cas un mois après l'inter-

vention, crise grave et nécessitant des transfusions répétées.

6° Pour notre observation I, fort intéressante à ce titre, et confirmant les résultats publiés chez l'adulte, l'action spectaculaire du traitement à l'A.C.T.H., s'il n'empêche pas la production des anticorps, il semble neutraliser leur possibilité de se fixer sur les hématies en les fragilisant.

Il nous paraît donc absolument légitimé, suivant l'exemple de Denys et Van Broucke, d'admettre pour notre observation le diagnostic de maladie hémolytique acquise chronique, introduisant ainsi la notion d'une forme clinique chez l'enfant. (Toutes les observations publiées jusqu'à ce jour ne concernaient en effet que des adultes.)

Il nous paraît aussi utile de poser cette question : la rareté de la maladie chronique acquise chez l'enfant est-elle réelle ou seulement apparente ? Certaines anémies hémolytiques de l'enfant n'ont-elles pas été considérées à tort comme congénitales ?

Notre observation I est un bel exemple des difficultés rencontrées dans l'établissement du diagnostic, celui-ci n'étant porté qu'après l'échec de la splénectomie.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Bordeaux, le 2 Mai 1953.
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
A. FONTAN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 8 Mai 1953.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Bernard Jean. — L'hémolyse aiguë familiale. *Sang*, 21, 206 - 1950.

Bernard (A.), Henninot (E.). — Un cas de mal. hém. suivie pendant 24 ans. — Splénectomie, lithiase vésiculaire, immunologie; *Société méd. et anat. clin. de Lille*, 23-5-1952.

Bernard Jean, Boiron (M.), Estager (J.). — Une grande famille hémolytique; *Semaine des hôpitaux*, 92, 3741, 3744; décembre 1952.

Chauffard et Troisier. — Contributions à l'étude des hémolysines dans leurs rapports avec les anémies graves; *Bull. et Mém. Méd. Hôp. Paris;* séance du 10 juillet 1908, 94.

Charrier, Dubourg. — Splénectomie pour ict. hém. cong.; *Bulletins et Mém. de la Soc. Nat. de Chir. de Paris*, 298 - 1930.

Christol (D.), Eyquem (A.), Colvez. — Action thérapeutique remarquable de l'A.C.T.H. dans un cas d'ictère hémolytique acquis. *Sang* n° 1, 23, 75, 80 - 1952.

Debre (R.), Lamy (M.), See (G.), Schrameck (St.). — La maladie hémolytique familiale. Etude de 25 cas personnels; *Annales de médecine*, 40, 251, 285 - 1936.

Denys (P.) et Van Den Broucke (J.). — *Archivos françaises de Pédiatrie*, 4, 205, 217 - 1947.

Dupuy Raymond et Audouin (J.). — Un cas d'ictère hémolytique congénital avec hépatite et lithiase cholestérino-pigmentaire. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. Séance du 7-12-51, 67, 33, 34, 36 - 1963-1372.

Duhamel (G.). — Ictères et syndrômes hémolytiques; *Concours Méd.* 43. - 3547-3558 - 1952.

Dausset. — Les anémies hémolytiques acquises; *Presse médicale*. 58, 65, 1168-1169, 21-10-1950.

Dacie (J.-V.). — Sur le rôle des auto-anticorps dans la maladie hémolytique humaine; *Rev. hémat.* 1951, 6, n° 3, 267-285.

Dameshek (W.). — Anémie hémolytique acquise. Physiopatologie. Considérations sur l'auto-immunisation et le traitement; *Rev. Hémat.* 1951, 6, n° 3, 255-266.

Denys (P.), Van Den Broucke (J.). — Anémie hémolytique acquise et réaction de Coombs; *Arch. Franç. Ped.* 1947, 4, n° 3, 205, 217.

Dreyfus (B.), Dausset (J.), Vidal (G.). — Etude clinique et hématologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps; *Rev. Hém.* 1951, 6, n° 3, 349-367.

Dausset (J.), Vidal (G.). — Etude sérologique de 12 cas d'anémie hémolytique acquise avec auto-anticorps; *Rev. Hém.* 1951, 6, n° 3, 369, 382.

Dausset (J.). — Note sur la réaction d'agglutination des hématies trypsinisées en particulier dans les anémies hémolytiques; *Rev. Hémat.*, n° 3, 382, 383 - 1951.

Estager. — Une grande famille hémolytique; Thèse, Paris, 1952.

Evans (T.-S.) et Doan (Ch.). — Etat actuel du diagnostic des syndrômes d'hypersplénisme; *Revue d'Hématologie*, 7, 3, 322-344 - 1952.

Denys (P.), François (G.) et Gelders (M.). — Anémies rares; *Arc. Franç. da Péd.*, Tome X, n° 2 - 1953 - 113-147.

Eyquem (A.). — Problèmes immunologiques au diagnostic et au traitement des anémies hémolytiques acquises; *Rev. Hémat.* 1951, 6, n° 3, 334-348.

Fontan, Verger et Feraut. — *Arch. Franç. de Péd.* 4, 33, 36 - 1947; *Anémie hémolytique aiguë* (Mal. de Lederer) *chez un nourrisson de 4 mois.*

Grateau. — *Contribution à l'étude de l'ict. cong. hém.;* Thèse, Paris 1942.

Grenet. — Conférences cliniques de médecine infantile; 5e série 110-131. Ictère hémolytique de l'enfant.

Gasser (C.), Hollander (L.). — Anémie hémolytique acquise aiguë provoquée par des auto-anticorps accompagnée de purpura thrombocytopéniques chez un nourrisson de sept semaines; *Revue Hémat.* 1951, 6, n° 3, 316-333.

Heilmeyer (L.), Shubothe (H.). — Anémies hémolytiques par l'agglutination au froid; *Sang*, 1948, 19, n° 7, 473-480.

Heilmeyer (Freiburg). — Action de l'A.C.T.H. et cortisone dans les anémies hémolytiques acquises, les thrombopénies et les anémies aplastiques; *Presse Méd.* 1952, 60, n° 4, 66.

Linquette, Goudemand, Benoit, Rabache. — Diabète bronzé au cours d'une anémie hémolytique chronique; *Presse Méd.* 1952, 60, n° 53, 1135.

Michon (P.). — Variations du test indirect de Coombs dans les syndrômes hémolytiques; *Comptes rendus de la Société de Biologie;* juillet 1951.

Mallarme. — Traitement de l'ictère hém. acquis. Effets de la cortisone, de l'A.C.T.H.; *Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie*, 18-6-52.

MEYERS (M.-C.), MILLER (S.), LINMAN, BERTHELL. — Emploi de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le purpura thrombocytopénique et l'anémie hémolytique idiopathique acquise; *USIS Bulletin Médical* VIII, n° 1, 5, 6, 1953.

MALLARME, MARTIN, EYQUEM, FLEURY. — Le traitement de l'ictère hémolytique acquis par l'A.C.T.H. Son action contre les auto-anticorps. *Sang*, 1951, 22, n° 7, 580-582.

MALLARME (J.), LAVERGNE. — Ictères hémolytiques acquis avec stigmates hématologiques de l'ictère congénital; *Sang*, 1950, 21, n° 7, 628-630.

METZER (H.), LEVY (G.). — Deux cas d'ictère hémolytique acquis du type Loutit; *Sang*, 1951, 22, n° 3, 235-240.

NEBER (J.), DAMESHEK (W.). — The improved demonstration of circulation antibodies in hemolytic anemia by the use of a bovine albumin medium; *Blood*, 2, 371-385 - 1947.

PARAF (A.). — Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes; *Sem. des Hôp. Paris*, 30 janvier 1952, 28, n° 8, 290-308.

PINEY (London). — Acquired Hemolytic anemia; *Sang*, 1950, 21, n° 7, 229-232.

RAVINA, DELARUE, MALLARME, EYQUEM. — L'anémie hémolytique acquise et les difficultés de son traitement; *Ann. de Méd.* 51, 655-672 - 1950.

SINGER (K.) et MOTULSKY (A.-G.). — Developping (Coombs) test in spherocytic hemolytic anemias : Its significiance for pathophysiology of spherocytosis and splenic hemolysis; *J. Lab. Clin. Méd.* 34, 768-780 - 1949.

SCHRAMECK (St). — La maladie hémolytique; Thèse, Paris, 1936.

TZANCK, DREYFUS. — L'ictère hémolytique congénital; *Hématologie du Praticien*, 2, 98-120.

VAN LOGHEM, STALLMAN, HART. — Anémie hémolytique et anticorps froid incomplet; *Rev. Hémat.* 1951, 6, n° 3, 286-298.

DERNARD Jean. — Rapport du IV° Congrès de la Société Internationale d'hématologie; *Presse Médicale*, 61, n° 8, 155, 7 février 1953.